



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**“ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA *in vitro* DE ANTICONVULSIVANTES EN  
FÁRMACOS COMERCIALES Y GENÉRICOS CON CARBAMAZEPINA”**

**TESIS DE GRADO**

**PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**

**BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**PRESENTADO POR**

**JORGE LUIS RAMÍREZ GAVIDIA**

**RIOBAMBA – ECUADOR  
2014**



## **DEDICATORIA**

*Este trabajo de Investigación va dedicado primeramente a Dios por haberme permitido la dicha de tener la familia que tengo, la cual que me ha brindado su infinito amor al guiarme en cada uno de los pasos que he dado.*

*A mis padres Mariana y Luis por darme la vida, brindarme su infinito amor y haber contribuido en mi formación académica profesional así como el de inculcarme valores y por ser un ejemplo de superación para mí.*

*A mi hermana Jennifer, quien me dio una alegría cuando nació por ser mi compañía, la alegría de la casa, y por la paciencia que nos tenemos por los consejos que me das*

*A mis bisabuelitos por las bendiciones recibidas desde el cielo*

*A mis Abuelitos por ser como unos segundos padres para mí; guiándome desde pequeño haciendo que sea una mejor persona con sus consejos*

*A mi novia María de los Ángeles que aunque este lejos me apoya y me ha dado ánimos para concluir este proyecto de investigación y la amo enormemente*

*A mis amigos y amigas que son pocos agradezco la amistad sincera que me supieron brindar así como sus enseñanzas de vida que estuvieron en las buenas y las malas*

## **AGRADECIMIENTO**

*A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por la formación académica brindada.*

*Al Bioquímico Farmacéutico Víctor Gungasig por su valiosa colaboración y asesoramiento en la dirección de la presente Tesis*

*A la Lcda. Karen Acosta por su apoyo en cada paso dado para la presentación teórico-práctica del trabajo investigativo*

*Al Bioquímico Farmacéutico Fausto Contero Miembro del Tribunal de Tesis por el gran aporte brindado en la elaboración del trabajo*

*A todas las personas que colaboraron de cualquier manera para la culminación de este trabajo de investigación*

# ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

## FACULTAD DE CIENCIAS

### ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: **“ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA *in vitro* DE ANTICONVULSIVANTES EN FÁRMACOS COMERCIALES Y GENÉRICOS CON CARBAMAZEPINA”** de responsabilidad del señor egresado Jorge Luis Ramírez Gavidia, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Ing. Cesar Avalos  
DECANO FAC. DE CIENCIAS

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Dra. Ana Albuja  
DIRECTORA DE ESCUELA  
DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

BQF. Víctor Guangasig  
DIRECTOR(A) DE TESIS

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Lcda. Karen Acosta  
MIEMBRO DE TRIBUNAL

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

BQF. Fausto Contero  
MIEMBRO DE TRIBUNAL

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DIRECTOR DEL CENTRO DE  
DOCUMENTACIÓN

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

NOTA DE TESIS ESCRITA

\_\_\_\_\_

Yo, Jorge Luis Ramírez Gavidia soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

---

JORGE LUIS RAMÍREZ GAVIDIA

## RESUMEN

Se determinó el porcentaje del principio activo carbamazepina de cuatro medicamentos de 200 mg el comercial Tegretol (C) y los genéricos NIFA (G<sub>1</sub>), La Santé (G<sub>2</sub>), Laboratorios Chile (G<sub>3</sub>) en el Laboratorio de Análisis Instrumental de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo para establecer la bioequivalencia *in vitro* de estos anticonvulsivantes que son empleados en el tratamiento y prevención de los ataques epilépticos como anticonvulsivantes. Realizándose el análisis de tres lotes diferentes de cada uno de los presentes medicamentos citados con las pruebas físico-químicas de disolución y desintegración determinados por la normativa Farmacopea de los Estados Unidos (USP 35). Posteriormente se realizó el tratamiento estadístico de los datos mediante: análisis de varianza, análisis entre lotes y entre las repeticiones, determinación de las absorbancias mediante el equipo espectrofotómetro de UV- Visible para mediante la determinación de las absorbancias encontrar el porcentaje (%) de principio activo calculado. Los medicamentos genéricos y el comercial presentan diferencias en la desintegración la de mayor rapidez la de C Lote 2 con 0,35 segundos y la de menor el G<sub>2</sub> con 2 minutos 30 segundos ambos cumplen con el tiempo de desintegración de 3 minutos establecido por la norma USP 35. En la prueba de Disolución los datos arrojados determinan que la media aritmética en C=83.7%, G<sub>1</sub>=81.3%, G<sub>2</sub>=75.72%, G<sub>3</sub>=86.39% cumple con el valor de cantidad de principio liberado (Q) establecidos en la normativa USP 35 Disolución. El test de Anova hizo notar que los medicamentos genéricos frente al comercial no presentan diferencia significativa en sus valores de Q. La respuesta del presente estudio comprueba que el medicamento comercial y los genéricos de venta en el Ecuador con carbamazepina son Bioequivalentes lo que garantizaran una seguridad y eficacia. Los estudios *in vivo* afianzaran mejor lo afirmado en este trabajo investigativo.

## SUMMARY

It was determined the percentage of the active ingredient carbamazepine of four drugs of 200 mg the commercial drug Tegretol (C), and the generic drugs NIFA ( $G_1$ ), La Santé ( $G_2$ ), Laboratories Chile ( $G_3$ ) at the Instrumental Analysis Laboratory, Faculty of Sciences, Polytechnic School of Chimborazo in order to establish the in vitro bioequivalence of these anticonvulsants which are used in the treatment and prevention of epileptic seizures and anticonvulsants. Three different lots of each of these drugs were analysed through physicochemical dissolution and disintegration test set by the regulation of the United States Pharmacopoeia (USP). Subsequently, the statistical treatment of the data was performed using analysis of variance, analysis between lots and between repetitions, identification of absorbance by means of the use of the UV – Visible spectrophotometer equipment for determining the percentage (%) of active ingredients calculated. Generics and commercial drugs show differences in the disintegration; C Lot 2 was the fastest with 0.35 seconds and  $G_2$  the slowest with 2 minutes 30 seconds, both drugs accomplish the disintegration time of 3 minutes set by the USP 35 standard. In the dissolution test, the data determine that the arithmetic average in C = 83.7%,  $G_1$  = 81.3 %,  $G_2$  = 75.72%,  $G_3$  = 86.39% accomplishes with the value of principle release (Q) set in the USP 35 Dissolution regulations. The Anova test pointed that generics versus commercial drugs do not present significant difference in values of Q. The response of this study proves that the commercial and generic drugs sold in Ecuador with carbamazepine are Bioequivalent which guarantee security and efficiency. In vivo studies will reinforce what is argued in this research work.



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

|                |  |
|----------------|--|
| %              | Porcentaje                                 |
| ®              | Marca Registrada                           |
| Ads            | Administraciones                           |
| BA             | Biodisponibilidad                          |
| BE             | Bioequivalencia                            |
| CENAM          | Centro Nacional de Metrología              |
| ER             | Reactivo Estándar                          |
| FEUM           | Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos |
| GABA           | Ácido Gamma Amino Butírico                 |
| GTC            | Generalizadas Convulsiones Tónico-Clónicas |
| h              | hora                                       |
| IGE            | Epilepsia Generalizada Idiopática          |
| kg             | kilogramos                                 |
| L              | Litro                                      |
| L <sub>1</sub> | Nivel uno de aceptación                    |
| L <sub>2</sub> | Nivel dos de aceptación                    |
| L <sub>3</sub> | Nivel tres de aceptación                   |
| MAO            | Monoaminoxidasa                            |
| mg             | miligramos                                 |
| min            | minutos                                    |
| mL             | mililitros                                 |
| mm             | milímetros                                 |
| OMS            | Organización Mundial de la Salud           |
| p.a            | principio activo                           |
| pH             | potencial de Hidrógeno                     |
| prom           | Promedio                                   |
| Q              | Cantidad declarada                         |
| R <sub>1</sub> | Primera Repetición                         |
| R <sub>2</sub> | Segunda Repetición                         |
| R <sub>3</sub> | Tercera Repetición                         |
| rpm            | revoluciones por minuto                    |
| s o seg        | Segundo                                    |
| SDS            | Sulfato Dodecilo de Sodio                  |
| t              | tiempo                                     |
| T              | Temperatura                                |
| USP            | Farmacopea de los Estados Unidos           |
| UV             | Ultra Violeta                              |

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS  
ÍNDICE DE TABLAS  
ÍNDICE DE CUADROS  
ÍNDICE DE GRÁFICOS  
ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS  
ÍNDICE DE FIGURAS  
ÍNDICE DE ANEXOS

### CONTENIDO

|  |          |
|--|----------|
| INTRODUCCIÓN.....  | 1        |
| <br><b>CAPITULO I.....</b>   | <br>4    |
| <b>1. MARCO TEÓRICO.....</b>   | <b>4</b> |
| 1.1 Epilepsia.....   | 4        |
| 1.1.1 Concepto.....  | 4        |
| 1.1.2 Clasificación.....   | 4        |
| 1.1.2.1 Clasificación de las crisis epiléptica.....                    | 5        |
| 1.1.2.2 Clasificación de los síndromes epilépticos.....                | 5        |
| 1.1.3 Diagnostico.....   | 6        |
| 1.1.4 Tratamiento.....   | 6        |
| 1.1.5 Fármacos Antiepilépticos Utilizados Actualmente.....             | 7        |
| 1.2 Carbamazepina.....   | 10       |
| 1.2.1 Concepto.....  | 10       |
| 1.2.2 Nombres de Marcas.....   | 10       |
| 1.2.3 Nombres de Genéricos.....  | 10       |
| 1.2.4 Usos.....  | 10       |
| 1.2.5 Efectos Secundarios.....   | 11       |
| 1.2.6 Interacciones Medicamentosas.....                                | 11       |
| 1.2.7 Datos de la droga a tomar en cuenta por el Paciente.....         | 12       |
| 1.2.8 Mecanismo de Acción de la Carbamazepina.....                     | 12       |
| 1.3 Bioequivalencia.....   | 13       |
| 1.4 Estudios de Bioequivalencia Necesarios para la comercialización... | 13       |
| 1.4.1 Disolución “in vitro”.....                                       | 13       |
| 1.5 Biodisponibilidad.....   | 14       |
| 1.5.1 Fármacos que Requieren Estudios de Bioequivalencia.....          | 15       |
| 1.6 Desintegración.....  | 16       |
| 1.6.1 Prueba de Desintegración.....                                    | 16       |

|                          |  |           |
|--------------------------|--|-----------|
| 1.7                      | Disolutor.....   | 17        |
| 1.8                      | Desviación Relativa.....   | 17        |
| 1.9                      | Dodecilsulfato Sódico.....   | 18        |
| 1.10                     | Espectrofotómetro UV-VIS.....  | 18        |
| 1.11                     | Desintegración según la USP.....   | 18        |
| 1.11.1                   | Aparato para Desintegración.....   | 19        |
| 1.11.2                   | Montaje de Canastillas-Gradilla.....   | 19        |
| 1.11.3                   | Discos.....  | 20        |
| 1.12                     | Disolución según la USP.....   | 21        |
| 1.12.1                   | Aparato 2 con Paletas para la Disolución.....  | 22        |
| 1.12.2                   | Interpretación de la disolución en formas farmacéuticas de liberación inmediata..... | 23        |
| 1.12.3                   | Para productos etiquetados como tabletas de 200 mg de carbamazepina.....             | 24        |
| <b>CAPITULO II.....</b>  |  | <b>25</b> |
| <b>2.</b>                | <b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>   | <b>25</b> |
| 2.1                      | Lugar de la investigación.....   | 25        |
| 2.2                      | Materiales, Equipos y Reactivos.....   | 25        |
| 2.2.1                    | Equipos.....   | 25        |
| 2.2.2                    | Materiales de laboratorio.....   | 25        |
| 2.2.3                    | Reactivos y otros.....   | 26        |
| 2.3                      | Metodología.....   | 26        |
| 2.3.1                    | Fase de Laboratorio.....   | 26        |
| 2.3.1.1                  | Disolución de carbamazepina.....   | 26        |
| 2.3.1.1.1                | Condiciones de Operación.....  | 27        |
| 2.3.1.1.2                | Preparación del reactivo Lauril sulfato de sodio al 1% .....                         | 27        |
| 2.3.1.1.3.               | Preparación de la muestra.....   | 28        |
| 2.3.1.1.4.               | Solución estándar de Carbamazepina.....  | 28        |
| 2.3.1.1.5.               | Medición de las muestras de Carbamazepina.....                                       | 28        |
| 2.3.1.2.                 | Criterios de aceptación.....   | 29        |
| 2.3.1.3                  | Desintegración de carbamazepina de tabletas sin cubierta.....                        | 29        |
| <b>2.3.2</b>             | <b>Tratamiento Estadístico.....</b>  | <b>29</b> |
| <b>CAPITULO III.....</b> |  | <b>30</b> |
| <b>3.</b>                | <b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>   | <b>30</b> |
| <b>CAPITULO IV.....</b>  |  | <b>42</b> |
| <b>4.</b>                | <b>CONCLUSIONES.....</b>   | <b>42</b> |
| <b>CAPITULO V.....</b>   |  | <b>43</b> |
| <b>5.</b>                | <b>RECOMENDACIONES.....</b>  | <b>43</b> |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| <b>CAPITULO VI.....</b>    | <b>44</b> |
| <b>6. RESUMEN.....</b>     | <b>44</b> |
| <b>SUMMARY.....</b>        | <b>45</b> |
| <b>CAPITULO VII.....</b>   | <b>46</b> |
| <b>7 BIBLIOGRAFÍA.....</b> | <b>46</b> |
| <b>CAPITULO VIII.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>8 ANEXOS.....</b>       | <b>49</b> |

## ÍNDICE DE CUADROS

|               |  |    |
|---------------|--|----|
| CUADRO No. 1  | Porcentajes de liberación de carbamazepina de 200 mg en diferentes lotes al tiempo de 15 minutos de disolución repetición 1..... | 29 |
| CUADRO No. 2  | Porcentajes de liberación de carbamazepina de 200 mg en diferentes lotes al tiempo de 15 minutos de disolución repetición 2..... | 30 |
| CUADRO No. 3  | Porcentajes de liberación de carbamazepina de 200 mg en diferentes lotes al tiempo de 15 minutos de disolución repetición 3..... | 31 |
| CUADRO No. 4  | Porcentajes de liberación de carbamazepina de 200 mg en diferentes lotes al tiempo de 60 minutos de disolución repetición 1..... | 32 |
| CUADRO No. 5  | Porcentajes de liberación de carbamazepina de 200 mg en diferentes lotes al tiempo de 60 minutos de disolución repetición 2..... | 33 |
| CUADRO No. 6  | Porcentajes de liberación de carbamazepina de 200 mg en diferentes lotes al tiempo de 60 minutos de disolución repetición 3..... | 34 |
| CUADRO No. 7  | Tiempos de desintegración de la carbamazepina de 200 mg en diferentes lotes.....   | 35 |
| CUADRO No. 8  | ANOVA que relaciona medicamentos y lote en función al % de carbamazepina.....  | 36 |
| CUADRO No. 9  | Comparativo de medicamentos y lotes y la relación entre ambos.....   | 37 |
| CUADRO No. 10 | ANOVA que relaciona los medicamentos y repeticiones en función al % de carbamazepina.....  | 38 |
| CUADRO No. 11 | Comparativo de medicamentos y repeticiones.....  | 39 |
| CUADRO No. 12 | Medias y desviación estándar de los 4 medicamentos en función al % de carbamazepina.....   | 41 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| TABLA No. 1 | Familia de Fármacos usados contra la epilepsia.....  | 8  |
| TABLA No. 2 | Familia de Fármacos usados contra la epilepsia.....  | 9  |
| TABLA No. 3 | Fármacos que requieren un estudio de bioequivalencia exhaustivo.....                           | 16 |
| TABLA No. 4 | Límites de aceptación para cada una de las unidades analizadas (tabletas no recubiertas).....  | 23 |
| TABLA No. 5 | Límites de aceptación para cada una de las unidades analizadas (tabletas no recubiertas) ..... | 24 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|               |   |    |
|---------------|---|----|
| FIGURA No. 1  | Tipos de Desintegracion de Medicamento.....   | 16 |
| FIGURA No. 2  | Aparato de Desintegración y sus partes.....   | 20 |
| FIGURA No. 3  | Aparato de Paletas para la Disolución y sus partes.....   | 22 |
| FIGURA No. 4  | Resultados del porcentaje de carbamazepina comprimidos de 200 mg comercial vs genérico de tres lotes diferentes repetición 1 en el método de disolución USP 35..... | 31 |
| FIGURA No. 5  | Resultados del porcentaje de carbamazepina comprimidos de 200 mg de tres lotes comercial vs genérico repetición 2 en el método de disolución USP 35.....            | 32 |
| FIGURA No. 6  | Resultados del porcentaje de carbamazepina comprimidos de 200 mg de tres lotes comercial vs genérico repetición 3 en el método de disolución USP 35.....            | 33 |
| FIGURA No. 7  | Resultados del porcentaje de carbamazepina comprimidos de 200 mg de tres lotes comercial vs genérico repetición 1 en el método de disolución USP 35.....            | 34 |
| FIGURA No. 8  | Resultados del porcentaje de carbamazepina comprimidos de 200 mg de tres lotes comercial vs genérico repetición 2 en el método de disolución USP 35.....            | 35 |
| FIGURA No. 9  | Resultados del porcentaje de carbamazepina comprimidos de 200 mg de tres lotes comercial vs genérico repetición 3 en el método de disolución USP 35.....            | 36 |
| FIGURA No. 10 | Histograma de los porcentajes de carbamazepina al tiempo total de 60 minutos de la disolución.....  | 37 |
| FIGURA No. 11 | Relación de las medias del % de carbamazepina en función de los medicamentos y lotes.....   | 39 |
| FIGURA No. 12 | Relación de las medias del % de carbamazepina en función de los medicamentos y repeticiones.....  | 40 |

## ÍNDICE DE ANEXOS

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| ANEXO No. 1  | Certificado de análisis de Lauril sulfato de sodio de grado analítico.....                        | 49 |
| ANEXO No. 2  | Certificado de análisis del estándar carbamazepina de grado analítico.....                        | 50 |
| ANEXO No. 3  | Certificado de calibración del espectrofotómetro UV visible.....                                  | 51 |
| ANEXO No. 4  | Barrido del estándar de carbamazepina grado analítico USP en el espectrofotómetro UV visible..... | 52 |
| ANEXO No. 5  | Desintegración USP 35.....  | 53 |
| ANEXO No. 6  | Desintegración USP 35 Procedimiento.....  | 54 |
| ANEXO No. 7  | Disolución USP 35.....  | 55 |
| ANEXO No. 8  | Disolución USP 35 partes del disolutor.....   | 56 |
| ANEXO No. 9  | Disolución partes y aparatos del disolutor USP 35.....  | 57 |
| ANEXO No. 10 | Disolución partes y aparatos parte 2 del disolutor USP 35...                                      | 58 |
| ANEXO No. 11 | Disolución procedimiento USP 35.....  | 59 |
| ANEXO No. 12 | Desintegración de los comprimidos genéricos y el comercial.....                                   | 60 |
| ANEXO No. 13 | Interpretación de los resultados de la disolución USP 35...                                       | 61 |
| ANEXO No. 14 | Interpretación de los resultados de la disolución USP 35...                                       | 62 |
| ANEXO No. 15 | Disolutor VANKEL VK650.....   | 63 |
| ANEXO No. 16 | Programación Del Disolutor VANKEL VK650.....  | 64 |
| ANEXO No. 17 | Pesado De Los Comprimidos Genéricos Y Comercial.  | 65 |
| ANEXO No. 18 | Carbamazepina USP de grado analítico.....   | 66 |



|              |  |    |
|--------------|--|----|
| ANEXO No. 19 | Carbamazepina Comprimidos Genéricos Y Comercial  | 67 |
| ANEXO No. 20 | Preparación Del Medio De Disolución Lauril Sulfato De Sodio Al 1%.....                                     | 68 |
| ANEXO No. 21 | Disolución De La Carbamazepina Comercial Como Las Genéricas .....  | 69 |
| ANEXO No. 22 | Toma De Muestra Para La Disolución De La Carbamazepina Comercial Como Las Genéricas.....                   | 70 |
| ANEXO No. 23 | Vista De Los 6 Vasos Luego De Concluida La Disolución De Comprimidos Y Genéricos.....                      | 71 |
| ANEXO No. 24 | Aforación Del Principio Activo Con El Medio De Disolución, Filtrado.....                                   | 72 |
| ANEXO No. 25 | Lectura A 288nm En El Espectrofotómetro UV Visible De La Carbamazepina Genérica Y Comercial Y Del Estándar | 73 |
| ANEXO No. 26 | Desintegración De Los Comprimidos Genéricos Y El Comercial.....  | 74 |

## INTRODUCCIÓN

La detección empírica de fallas en la terapéutica con el uso de algunos medicamentos ha motivado la implementación de normas para mejorar la calidad de los productos farmacéuticos. El incremento en los costos de los medicamentos genera aspectos trascendentes en la política sanitaria en muchos países ya que la mayoría busca optimizar el uso de medicamentos costosos por medicamentos de menor precio es así como a respuesta aparecen los medicamentos genéricos.

Sin embargo, estos medicamentos genéricos son equivalentes farmacéuticos con la marca registrada original en términos de ingredientes activos, pero pueden diferir en otros componentes como los saborizantes, estabilizadores, y demás excipientes, además del proceso de fabricación y en el propio laboratorio fabricante. Y ello es muy importante, porque es bien sabido que los efectos clínicos y el balance riesgo-beneficio de un medicamento no dependen exclusivamente de la actividad farmacológica de la sustancia activa sino que también influye la farmacocinética y la forma de acceder el medicamento al organismo.

Así, la demostración de bioequivalencia de los medicamentos genéricos es de gran importancia porque, teóricamente, cualquier medicamento genérico debe ser bioequivalente de forma que pueda ser intercambiado.

Los estudios que avalan la calidad de un medicamento genérico, se recogen en la documentación química, farmacéutica y biológica del dossier. En el caso de medicamentos genéricos, no es necesaria la presentación de estudios toxicológicos y de eficacia, pero sí se deben desarrollar los estudios de estabilidad del preparado, tanto a largo plazo y tiempo real, para conocer el plazo de validez en el que se garantiza que se mantienen las condiciones de seguridad y eficacia del producto; como en condiciones aceleradas, para conocer las condiciones especiales que precisa el preparado.

A medida que se van fabricando estos preparados se debe estudiar también la similitud con el preparado de referencia mediante la prueba de disolución *in vitro* bajo determinadas condiciones, y cuando se aprecia suficiente similitud se aborda la prueba definitiva que es el estudio de bioequivalencia *in vivo*.

El presente estudio tiene como objetivo fundamental, comparar las biodisponibilidad *in vitro* de medicamentos genéricos y comerciales en el Ecuador asumiendo que si son iguales, sus efectos terapéuticos y tóxicos también lo serán; fundamentado en estudios que tienen relación.

Dentro de las responsabilidades y obligaciones de los profesionales Bioquímicos Farmacéuticos está el hecho de proporcionar no solo seguridad del medicamento sino también mejorar la salud del paciente, con un seguimiento terapéutico vinculado con la Farmacoterapéutica y la Farmacovigilancia.

El progreso en la terapéutica de la epilepsia en los últimos 10 años se debe al mejor conocimiento de la farmacocinética, la posibilidad de medir niveles plasmáticos y el conocimiento de las interacciones farmacológicas con otros fármacos y aún de los antiepilépticos. Los medicamentos anticonvulsivantes, de una manera general, deben llegar a cumplir con la finalidad para la cual han sido elaborados, manteniendo un control de calidad así como su eficacia y efectividad.

La Bioequivalencia juega un rol primordial e importante de control del principio activo que se está liberando ya que si se libera mucho o poco no estaría cumpliendo con su fin que sería el de controlar la enfermedad generando además una pérdida económica para el paciente y la empresa que realiza el medicamento, lo cual no ayudaría en la mejoría del paciente.

Es así que el estudio de bioequivalencia entre medicamentos genéricos y medicamentos comerciales asegurará productos que si cumplan con la normativa en base a la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y que lleguen a cumplir con la finalidad para la que han sido elaborados como el de controlar la enfermedad.

El test estadístico ANOVA informa si existe diferencia estadísticamente significativa entre los datos de análisis, así como el análisis de las medias aritméticas de dos grupos de variables que permitirán comprobar la hipótesis planteada afirmarla o negándola.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS GENERAL**

Evaluar la Bioequivalencia *in vitro* de Anticonvulsivantes en Fármacos Comerciales y Genéricos con Carbamazepina.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la desintegración de los comprimidos genéricos y comerciales.
- Verificar la disolución tanto del medicamento genérico y comercial del principio activo Carbamazepina para comprender el cantidad declarada (Q) según la USP.
- Verificar la Bioequivalencia en función de la disolución del medicamento genérico y comercial del principio activo carbamazepina con el parámetro establecido por la USP.

## **HIPÓTESIS**

Los Medicamentos genéricos que se comercializan en el Ecuador en base a Carbamazepina son Bioequivalentes frente a su comercial.

# CAPÍTULO I

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1 EPILEPSIA

#### 1.1.1 CONCEPTO

La epilepsia no solo se da en seres humanos sino en general en todos los mamíferos cuyo cerebro es más complejo. La palabra “Epilepsia” se deriva de las palabras latinas y griegas para “asimiento” o “aprovechar” lo que nos da a entender que es un trastorno antiguo que apreció en civilizaciones que presentan registros médicos existentes. (EDWAR,H. 2005. Epyilepsy: The Disorder. 16 p.)

Es un trastorno médico y social común o de un grupo de trastornos con características únicas, se lo define como una tendencia a convulsiones recurrentes, distribuido a nivel mundial aparece especialmente en la niñez y adolescencia y cada vez más en el envejecimiento de la población. (EDWAR,H. 2005. Epyilepsy: The Disorder. 16 p.)

#### 1.1.2 CLASIFICACIÓN

La clasificación se da en base a los tipos de crisis convulsivas y síndromes epilépticos.

**1.1.2.1 Clasificación de las crisis epilépticas** (SCOTTISH INTERCOLLEGUATE GUIDELINES NETWORK. 2003. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. Escocia. pp. 3-4)

Clasificación Internacional de las convulsiones epilépticas:

- I. Las convulsiones parciales
  - A. Convulsiones parciales simples (perdida de la conciencia)
  - B. Convulsiones parciales complejas
    - 1. Con deterioro de la conciencia en el inicio
    - 2. Simple comienzo parcial seguida de deterioro de la conciencia

- C. Convulsiones parciales que evolucionan a la generalizadas convulsiones tónico-clónicas (GTC)
- II. Generalizadas convulsiones  
(Convulsiva o no convulsiva con descargas bilaterales que involucran estructuras subcorticales)
  - A. Ausencia
  - B. Mioclónicas
  - C. Clónicas
  - D. Tónico
  - E. Tónico-clónicas
  - F. Atónicas
- III. Crisis epilépticas sin clasificar

#### **1.1.2.2 Clasificación de los síndromes epilépticos**

Es de importancia hacer la distinción entre las epilepsias generalizadas idiopáticas (IGEs) y epilepsias focales (relacionadas con la localización), lo cual afecta a las opciones de tratamiento, investigación, pronóstico y asesoramiento. Identificar la etiología es importante en las epilepsias focales. La aparición de IGEs es inusual sobre la edad de 25,8. Las IGE más comunes en la adolescencia son epilepsia mioclónica juvenil (convulsiones tónico-clónicas generalizadas con convulsiones mioclónicas al despertar, a veces con crisis de ausencia, con la respuesta en un 30% de los casos) (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. 2003. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. Escocia. pp. 3-4)

#### **1.1.3 DIAGNOSTICO**

Tiene importantes consecuencias físicas, psicosociales y económicas para el paciente, debe hacerse por un neurólogo u otro especialista, el resultado del análisis clínico debe ser entregado de una forma delicada indicando que se deberán realizar revisiones continuas. El especialista no es más que el consultor con experiencia según lo demostrado por formación y educación continua en epilepsia parte importante de su trabajo clínico. (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. 2003. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. Escocia. pp. 3-4)

#### 1.1.4 TRATAMIENTO

En el mundo la epilepsia comprende de un 0,5-2 % de incidencia denominado como foco epileptogénico, existen una serie de mecanismos que intervienen en el desarrollo de la crisis epiléptica: (MEILAN, M. 2000. Tratamiento de la Epilepsia. España. Pp. 1-4)

- a. Cambios en las proteínas de membrana.
- b. Niveles cambiados de neurotransmisores (GABA, glutamato) y neuropéptidos endógenos.
- c. Cambios en la relación intra y extracelular de iones.
- d. Existen otras influencias colinérgicas y monoaminérgicas sobre la zona epileptógena que pueden hacer variar su extensión intercrítica.
- e. Desorden en la parte neuronal en la gestación como denominador en la séptima y decima semana.
- f. Las neuronas del tálamo tienen corriente en T o corriente de bajo umbral amplifica las descargas en ondas a ritmo de 3/seg las que son reguladas por los iones calcio.

Los mecanismos de los fármacos anticomiciales empleados a fin de incrementar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios son tres: (fármacos analgésicos esenciales en la terapéutica de dolor neuropático). (MEILAN, M. 2000. Tratamiento de la Epilepsia. España. Pp. 1-4)

- A. Aumento de la inhibición sináptica mediada por el GABA (ácido valpróico, vigabatrina) y otros actúan sobre el receptor GABA<sub>A</sub> (barbitúricos, benzodiacepinas, felbamato, topiramato).
- B. Inhibición de los canales de iones sodio (hidantoínas, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, felbamato, topiramato, zonisamida) y del calcio (pentobarbital). Algunos también actúan sobre los receptores del glutamato.
- C. Reducción o inhibición del flujo de calcio a través de los canales de calcio tipo T (principal mecanismo de los fármacos que controlan las crisis de ausencia): ácido valpróico, etoxusimida, trimethadiona, zonisamida.

En la mayoría de casos de este trastorno se lo trata con medicamentos, en los últimos años los fármacos usados han ayudado a las personas con epilepsia tener vidas libres de convulsiones. Sin embargo como cada fármaco individual actúa de manera eficaz en control de ciertos desordenes o tipos de epilepsias. Para elegir el fármaco correcto elegido se lo dará en dependencia al tipo de epilepsia. (Epilepsy Information. Epilepsy Ireland. 2014)

#### 1.1.5 FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS UTILIZADOS ACTUALMENTE

Los siguientes medicamentos antiepilepticos (AEDs) han sido aprobados por las agencias reguladoras de Europa y Estados Unidos: Acetazomida, carbamazepina, clonazepam, clorazepato, etosumida, ethorin, felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, mefenitoína, metsuximida, oxcarbasepina, fenobarbital, fenitoina, pregabalina, primidona, tiagabina, topiramato, trimetadiona, valproato, vigabatrina y zonisamida. Los siguientes agentes adicionales se utilizan principalmente para el tratamiento agudo del estado epiléptico: fosfenitoína, diazepam, lorazepam midazolam y propofol. Pragmática la elección del AEDs entre primeras línea se necesita agentes para ser individualizados en función del perfil del paciente en los que deben incluirse eficacia para las convulsiones o el síndrome de epilepsia, tolerabilidad, seguridad, facilidad de uso, farmacocinética y costo. (EPILEPSY & Behavior. 2009. Drugs treatment of Epilepsy: Options and limitations. pp. 56-62)

AEDs proporcionan el control mayoritario de los pacientes con epilepsia de un 65% un 5% tienen epilepsia de inicio mientras que un 35% epilepsia no controlada, la que puede ser evitada mediante estilos de vida en particular de adolescentes. Cuando dos o tres drogas no están cumpliendo con control de asimiento de evaluarse nuevamente al paciente y si se trata de epilepsia refractaria optar por opciones quirúrgicas con candidatos idóneos. (EPILEPSY & Behavior. 2009. Drugs treatment of Epilepsy: Options and limitations. pp. 56-62)



TABLA N°1 FAMILIAS DE FÁRMACOS USADOS CONTRA LA EPILEPSIA

| FAMILIA         | CLASE   | ACCIÓN   | DOSIS   |
|-----------------|---|--|---|
| Barbitúricos    | Fenobarbital y pentobarbital  | Actúan sobre el receptor GABA <sub>A</sub> , aumentando la inhibición mediada por el neurotransmisor. El pentobarbital es más liposoluble y penetra con mayor rapidez en el cerebro bloqueando la entrada de calcio en las terminales presinápticas. | Fenobarbital 2-4 mg/Kg/día  |
| Hidantoinas     | Difenilhidantoína, fosfenitoína                                     | inhibiendo los canales del ion Na <sup>+</sup>   | Difenilhidantoína en dosis de 3-5 mg/kg/día<br>Fosfenitoína vía im se ajusta en relacionándola a la fenitoína sódica liberada |
| Benzodiacepinas | diazepam, clobazam, clonazepam y también el lorazepam y nitrazepam. | Aumentan el flujo de iones cloro por apertura del receptor GABA <sub>A</sub>   | 10-15 mg/Kg/día<br>diazepam, clobazam, nitrazepam 0,5 mg/Kg/día<br>clonazepam, 1 mg/Kg/día<br>mg lorazepam                    |
| Iminostilbenes  | Carbamazepina   | Actúan inactivando los canales de Na <sup>+</sup>  | 10 mg/kg/día  |

Fuente: Tratamiento de la Epilepsia. Publicado en 2003. Disponible en:  
<http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/forconred/neuro/epilepsia/epilepsia1.pdf>

TABLA N°2 FAMILIAS DE FÁRMACOS USADOS CONTRA LA EPILEPSIA

| FAMILIA           | CLASE  | ACCIÓN  | DOSIS             |
|-------------------|--|---|-------------------|
| Valproato sódico  |  | Inactivación de canales de sodio. Disminuye o inhibe la corriente en T como la ethosuximida y trimethadiona. In vitro aumenta la síntesis de GABA   | 30mg/kg/día       |
| Deoxybarbitúricos | Primidona  | Acción propio del fármaco y de los metabolitos activos principalmente el fenobarbital.  | 10-20 mg/kg/día   |
| Succimidas        | Etosuximida  | Actúa reduciendo la corriente en T talámica   | 15 - 40 mg/kg/día |
| Oxazolidinedionas | Trimetiloazolidindiona.<br>Parametadiona.<br>Trimethadiona | Actúan inhibiendo la corriente en T   |                   |
| Acetazolamida     |  | Potente inhibidor de la anhidrasa carbónica. Produce un cúmulo de CO <sub>2</sub> a nivel cerebral por inhibición del 90% de la anhidrasa carbónica localizada en la neuroglia, mielina y plexo coroideo. | 100 mg/kg/día     |

Fuente: Tratamiento de la Epilepsia. Publicado en 2003. Disponible en:  
<http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/forconred/neuro/epilepsia/epilepsia1.pdf>

## **1.2 CARBAMAZEPINA**

### **1.2.1 CONCEPTO**

La carbamazepina es uno de los medicamentos antiepilépticos más ampliamente utilizados en todo el mundo. Tiene una buena efectividad en reducir la frecuencia y severidad de las crisis epilépticas. Está disponible en forma de tabletas, líquidos orales que contienen 100mg/5 ml y supositorios. (CHINGA, E. 2003. Carbamazepina. pp. 1-3)

### **1.2.2 NOMBRES DE MARCA**

- Tegretol
- Tegretol retard
- Carbagen
- Actebral
- Actinerval
- Cetiril
- Carbastar

Se recomienda que al recibir la receta se incluya a más del nombre comercial también el genérico.

### **1.2.3 NOMBRES DE GENÉRICOS EN ECUADOR**

- Carbamazepina de Laboratorios Chile
- Carbamazepina de Laboratorios NIFA
- Carbamazepina de laboratorios La Santé
- Carbamazepina Bristol
- Carbamazepina de Ecuaquímica
- Carbamazepina de Farmandina
- Carbamazepina de Quifatex
- Carbamazepina de APO
- Carbamazepina EMLO
- Carbamazepina La PROFF

### **1.2.4 USOS**

La carbamazepina se utiliza para reducir la frecuencia de las convulsiones y severidad en personas que tienen epilepsia. También se utiliza para tratar a ciertos tipos de dolor y trastorno bipolar. (CHINGA, E. 2003. Carbamazepina. pp. 1-3)

### 1.2.5 EFECTOS SECUNDARIOS

Aproximadamente la mitad de los pacientes que toman este medicamento experimentan algunos efectos secundarios aunque son generalmente leves y temporales (CHINGA, E. 2003. Carbamazepina. pp. 1-3):

- a. La dosis se convierten en el más probable efecto en la medicación y mejora si se reduce. Ocurren temporalmente cuando se inicia o se incrementa la medicación. El lado común los efectos son somnolencia, leve inestabilidad de caminar, mareo y doble visión; a menú se instalan después de una semana de medicación.
- b. Algunos pacientes pueden experimentar náuseas y vómitos.
- c. Sobre unos cincuenta pacientes experimentaron una erupción alérgica, unas pocas quemaduras de sol o irritación suave de la piel. Esto puede significar que la tableta se detenga su uso consulte con su médico si esto sucede.
- d. Efectos secundarios graves medicamento son muy raros, pero pueden afectar a la sangre o el hígado, cuando esto suceda realizar exámenes de sangre.
- e. Las investigaciones muestran que la droga puede acelerar ligeramente el adelgazamiento de los huesos con edad, se recomienda una dieta rica en calcio o tomar suplementos de vitamina D puede prevenirlo.
- f. Reduce la cantidad de la píldora anticonceptiva por lo que se requiere una dosis más alta.

En embarazo preguntar al especialista si al tomar este medicamento ocurrirá problemas al bebe como malformaciones, espina bificada, retraso en el desarrollo mental del bebé.

### 1.2.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se puede administrar medicamentos comunes tales como aspirina y paracetamol con carbamazepina, para cualquier otro medicamento que se prescriba o se compre se requiere preguntar al médico o farmacéutico de las posibles interacciones que pueda ocurrir. (CHINGA, E. 2003. Carbamazepina. pp. 1-3)

### 1.2.7 DATOS DE LA DROGA A TOMAR EN CUENTA POR EL PACIENTE

- a. Se debe tomar la medicina al mismo tiempo todos los días
- b. Si se olvida de la dosis, tomársela tan pronto como recuerde, no tomar dos dosis a la vez.
- c. No dejar de tomar carbamazepina, a menos que su médico lo autorice ya que puede ocurrir que repentinamente se desencadenen nuevas convulsiones al ser retirado la droga.
- d. Solo dejar de tomar cuando este bajo supervisión.
- e. Mantener la carbamazepina a temperatura ambiente y en su respectivo envase.

El paciente deberá tener un registro de cuando empieza las convulsiones y cuando terminan al tomar el nuevo medicamento esto determinara las dosis futuras al ser administradas. (CHINGA, E. 2003. Carbamazepina. pp. 1-3)

### 1.2.8 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA CARBAMAZEPINA

Mantiene las membranas del tejido nervioso estables de lo que se encontrarían súper agitadas, aparta las descargas neuronales y disminuye la propagación sináptica de los empujones excitatorios. Se le podría atribuir como principal mecanismo el de evitar descargas repetidas de los potenciales de acción dependiente del sodio en neuronas quitadas su polaridad y el de servir para obstruir los canales de sodio voltaje dependientes. Para los efectos antiepilépticos se considera la baja de glutamato y que las membranas neuronales se encuentren en equilibrio. Los efectos antipsicóticos se responsabilizan a la baja de dopamina y noradrenalina. (VADEMÉCUM. 2007. Mecanismo de acción de la Carbamazepina.)

La mejora del dolor puede ser por el bloqueo de la transmisión sináptica en el núcleo trigémino, existen otras virtudes de la carbamazepina como el de anticolinérgica, antiarrítmicas, relajantes musculares, sedantes y bloqueantes neuromusculares. (VADEMECUM. 2007. Mecanismo de acción de la Carbamazepina.)

### 1.3 BIOEQUIVALENCIA

Se define como “la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y extensión de que el ingrediente activo o molécula activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que estén disponibles en el sitio de acción del fármaco administrados en la misma dosis molar bajo similares estudios de diseño apropiados. (Equivalence. GLODBRITCCC. 2014)

### 1.4 ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA NECESARIOS PARA LA COMERCIALIZACIÓN

Farmacéuticamente los productos equivalentes de multi-fuente son presentados terapéuticamente como equivalentes con el fin de ser intercambiables. La aplicación de varios métodos para la equivalencia terapéutica incluye:

- a. Estudios farmacocinéticos en humanos (Bioequivalencia) en el que la sustancia activa de la droga o uno de sus metabolitos puede ser accesible su medición en fluidos biológicos tales como plasma, sangre u orina.
- b. Estudios farmacodinámicos comparativos en seres humanos.
- c. Ensayos clínicos comparativos.
- d. Estudios “in vitro”

#### 1.4.1 DISOLUCIÓN “IN VITRO”

Bajo ciertas circunstancias pueden ser documentado la bioequivalencia utilizando la disolución “in vitro” para drogas altamente permeables disolviéndose rápidamente cuando son administrados por vía oral con un enfoque de *vitro* (estudios de disolución) apropiado. Además de la determinación *in vivo* las pruebas de disolución ayudan a evaluar la Bioequivalencia especialmente en el modelo genérico del producto farmacéutico. Los perfiles de liberación comparativa de la droga tanto el de prueba como el de referencia denominado estándar examinados en la prueba de disolución son llevados a cabo por el

método farmacopea quien establece especificaciones propias de cada droga a fin de mantener su calidad y el control de fabricación. (Equivalence. GLODBRITCCC. 2014)

Los estudios *in vivo* y *en vitro* garantizan condiciones que pueden cambiarse en la droga antes de ser comercializada entre las que tenemos:

- a. Las Formulaciones
- b. El sitio de fabricación
- c. El proceso de fabricación
- d. Equipamiento para la fabricación

## **1.5 BIODISPONIBILIDAD**

Se define como la velocidad y extensión a la cual se absorbe el ingrediente activo o fracción activa de un producto de la droga y se encuentra disponible en el sitio de acción. Para medicamentos que no están destinados a ser absorbidos en el torrente sanguíneo la biodisponibilidad puede evaluarse por medidas previstas reflejando la velocidad y extensión a la cual el principio activo o fracción activa esté disponible en el sitio de acción. Otra definición lo establece como la velocidad y magnitud (Cantidad) de la absorción de un fármaco. La Biodisponibilidad de un fármaco es uno de los principales factores que condicionan si el fármaco alcanzará una concentración terapéuticamente eficaz en el lugar o lugares de acción. Al definir la Biodisponibilidad en estos términos, presuponemos que la forma terapéuticamente activa es el fármaco intacto. Esta definición no es válida en el caso de los profármacos, cuya acción terapéutica depende normalmente de su conversión en la forma terapéuticamente activa antes o durante su llegada a circulación sistémica, mediante el metabolismo de primer paso llevado a cabo por órganos como el hígado o los pulmones. Hay que precisar además que, al hablar de biodisponibilidad, el término circulación sistémica se refiere sobre todo a la sangre venosa (con exclusión de la vena porta hepática, que lleva sangre del tubo digestivo al hígado en la fase de absorción-metabolismo de primer paso vía oral-) y a la sangre arterial, que transporta el fármaco intacto a los tejidos. Por tanto, para que un fármaco administrado por vía oral sea biodisponible al 100% toda la dosis debe pasar de la forma farmacéutica a circulación sistémica. Esto significa que el fármaco debe: (U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2003. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products. pp. 4-6).

- ✓ Ser liberado por completo de la formulación
- ✓ Disolverse por completo en los líquidos gastrointestinales.
- ✓ Ser estable al disolverse en los líquidos gastrointestinales.
- ✓ Atravesar la barrera gastrointestinal hasta la circulación mesentérica sin ser metabolizado
- ✓ Atravesar el Hígado hasta circulación sistémica sin sufrir cambio.

Así, cualquier factor que afecte negativamente a la liberación del fármaco a partir de la formulación, a su paso por la barrera gastrointestinal y su estabilidad en ella, o a su estabilidad en circulación portal hepática, influirá sobre la biodisponibilidad de este fármaco en la forma de administración utilizada. Por tanto, es fundamental estudiar de cada fármaco las características fisicoquímicas que afectan a su capacidad de disolución y absorción, las características anatomofisiológicas de las diferentes vías de administración de medicamentos y los recursos galénicos disponibles para formular el medicamento en función de la vía de administración seleccionada. En la Tabla 1 se muestra el tiempo estimado en observar un efecto en función de la vía de administración utilizada. Además se ha de tener en cuenta la repercusión que diversas patologías o estados fisiológicos puedan tener sobre la biodisponibilidad, así como la administración con otros xenobióticos (alimentos o medicamentos). (U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2003. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products. pp. 4-6).

### 1.5.1 FÁRMACOS REQUIEREN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Los fármacos con elevadas dosis es factible diferenciar que en la absorción enteral no haya cambios mayores en eficacia terapéutica o tóxica. En el caso de fármacos con un régimen de rango terapéutico reducido, o en el cual hay un metabolismo antes de la localización del sitio o que necesite un ajuste de dosis frecuente. El genérico como el preparado de marca debe tener máxima importancia clínica en sus resultados, ocurre en fármacos de las áreas cardiovasculares, del sistema nervioso y endócrino, y algunos bronco-dilatadores, diuréticos y anticoagulantes orales (Fármacos que requieren estudios de Bioequivalencia. Adriana O. 2007



TABLA N°3. FÁRMACOS QUE REQUIEREN UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA EXHAUSTIVO

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <b>Anticoagulantes orales</b>  | <b>Anticonvulsivantes</b>   | <b>Broncodilatadores</b>   | <b>Diuréticos</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warfarina</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Fenitoína</li> <li>• Primidona</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminofilína</li> <li>• Teofilina</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clortalidona</li> <li>• Furosemida</li> </ul>  |
| <b>Fármacos cardiovasculares</b>   | <b>Inmunosupresores</b>   | <b>Mini dosis de contraceptivos</b>  | <b>Psicofármacos</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Di-y mononitrato de isosorbida</li> <li>• Digoxina</li> <li>• Diltiazem</li> <li>• Nifedipino</li> <li>• Propranolol</li> <li>• Verapamilo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclosporina</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etinilestradiol (35 µg)/etinodiol (1 mg)</li> <li>• Etinilestradiol (35 µg)/noretisterona (1 mg)</li> <li>• Etinilestradiol (30 µg)/noretisterona (1,5 mg)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitriptilina</li> <li>• Clomipramina</li> <li>• Clorpromazina</li> <li>• Litio</li> <li>• Nortriptilina</li> <li>• Tioridazina</li> </ul> |

Fuente: <http://www.salud.bioetica.org/genericos1.htm>

## 1.6 DESINTEGRACIÓN

Determina el tiempo que tarda en descomponerse al ser sometido un medicamento, método dado por la USP o FEUM para ODT's es generalmente <1 min y el tiempo actual de desintegración en paciente tiene rangos de experiencia de 5 a 30 s. (U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2003. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products. pp. 4-6)

### 1.6.1 PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN

El procedimiento estándar para ejecutar la prueba de desintegración para estas formas de dosificación tiene varias limitaciones y no es suficientemente adecuada para la medición de tiempos de desintegración muy cortos. Existen varias alternativas propuestas para hacer esta evaluación (GARFIAS,A. 2010. Tabletas de desintegración oral. pp.50-55):

- a) Prueba de desintegración usando el aparato de disolución modificado
- b) Prueba de desintegración estática
- c) Prueba de desintegración rotativa
- d) Prueba de desintegración en cavidad oral
- e) Determinación de tiempo de desintegración in vitro usando analizador de textura

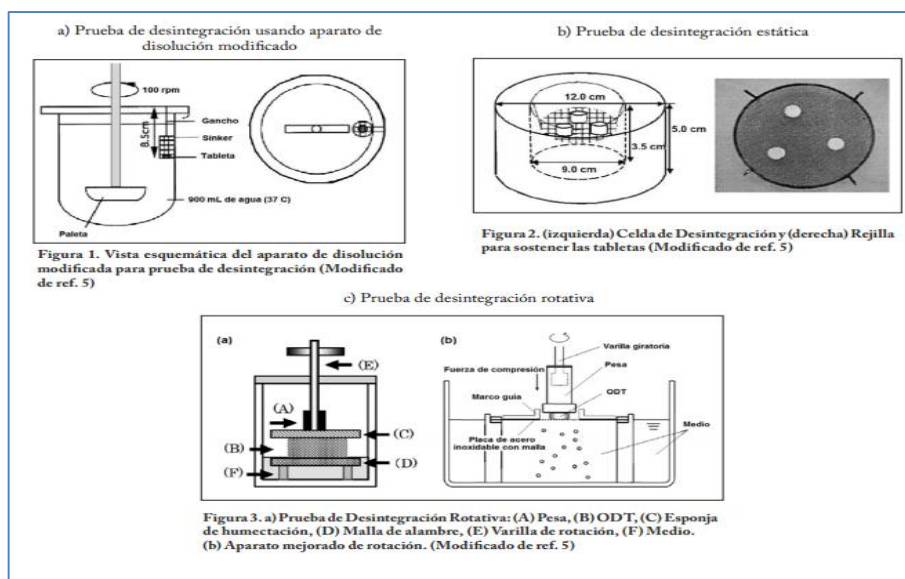


Figura 1 Tipos de Desintegración de Medicamentos

## 1.7 DISOLUTOR

Equipo utilizado para realizar pruebas físico químicas de disolución de tabletas o capsulas atendiendo las recomendaciones del método general de análisis de la farmacopea de los estados unidos mexicanos (FEUM). (Instrument. 2014)

## 1.8 DESVIACIÓN RELATIVA

Es una forma de medir el acercamiento de los datos a la media calculando el error aleatorio q se sale de control, se la denomina también desviación estándar relativa. (Vanesa, P. 2014)

## **1.9 DODECILSULFATO SÓDICO**

Llamado también como SDS, lauril sulfato sódico cuya fórmula química es:  $C_{12}H_{25}NaO_4S$  usado en champús, jabones de baño y pastas por su carácter de tensioactivo aniónico, ya que ayuda a retirar aceites y grasas de la piel. La estructura de la molécula tiene una cola de 12 carbonos empatada a un grupo sulfato con propiedades anfífilas propia para los detergentes. Su obtención es a partir de la sulfonación de dodecanol  $C_{12}H_{25}OH$  seguida de la neutralización con sodio carbonato. Algunas aplicaciones en bioquímica son de preparación de proteínas para electroforesis en gel, actuando al romper los enlaces no covalentes de las proteínas, desnaturalizándolas. (Royal Society of Chemistry. 2014)

## **1.10 ESPECTROFOTÓMETRO UV-VIS**

Se deriva de la palabra latina spectrum, que significa imagen, y de la palabra griega phos o potos, que significa luz. Un instrumento construido utilizando las propiedades de la luz y su interacción con otras soluciones (sustancias), para saber su origen o que lo constituye. El procedimiento del equipo se da por la luz de un lámpara de características especiales conducida por un dispositivo que la clasifica y la separa para determinar su longitud de onda y la pasa por la muestra, la intensidad de luz que sale del analito es captado y comparado con la que se generó en la muestra, factores influyentes la concentración de la sustancia. Usada en el laboratorio para hacer análisis cuantitativos de sustancias en solución. (Espectrofotómetro. 2014)

## **1.11 DESINTEGRACIÓN SEGÚN LA USP**

Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o capsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales. Se requiere el cumplimiento con los límites de desintegración establecidos excepto cuando la etiqueta indica que las tabletas o capsulas están destinadas para su uso como trociscos (troches) o para ser masticadas o están diseñadas como formas farmacéuticas de liberación prolongada o formas de liberación retardada. (FARMACOPEA USP 35. 2013. pp. 318-320)

Determinar el tipo de unidades en análisis según lo que indique el etiquetado o por observación y aplicar el procedimiento correspondiente a 6 o más unidades de dosificación. A los efectos de esta prueba, la desintegración no implica la disolución completa de la unidad ni de su ingrediente activo. Se define como desintegración completa al estado en el cual los residuos de la unidad, excepto la cubierta insoluble, que permanezca en el tamiz del aparato de prueba o se adhieran a la superficie inferior del disco. Constituyen una masa blanda sin un núcleo firme y palpable. (FARMACOPEA USP 35. 2013. pp. 318-320)

#### 1.11.1 APARATO PARA DESINTEGRACIÓN

El aparato consta de un montaje de canastillas – gradilla, un vaso de precipitación bajo de 1000 mL, con una altura entre 138 mm y 160 mm y con un diámetro interno de 97 mm a 115 mm para el líquido de inmersión, una disposición termostática para calentar el líquido entre 35° y 39° y un dispositivo para elevar y sumergir la canastilla en el líquido de inmersión a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto recorriendo una distancia no menos de 53 mm y no más de 57 mm. El volumen del líquido en el recipiente es tal que en el punto más alto del recorrido ascendente, la malla de alambre permanece al menos 15 mm por debajo de la superficie del líquido y desciende a no menos de 25 mm desde el fondo del recipiente en el recorrido descendente. En ningún momento debe quedar sumergida la parte superior del montaje de canastilla – gradilla. El tiempo requerido para el recorrido ascendente es igual al tiempo de recorrido descendente y el cambio de sentido se produce en una transición suave y no con movimiento abrupto. El montaje de canastilla – gradilla se mueve verticalmente a lo largo de su eje que no sea vertical. (FARMACOPEA USP 35. 2013. pp. 318-320)

#### 1.11.2 MONTAJE DE CANASTILLAS – GRADILLA

El montaje de canastilla – gradilla consiste en seis tubos transparentes abiertos en sus extremos, de  $77,5 \pm 2,5$  mm de longitud cada uno, con un diámetro interno de aproximadamente 20,7 mm a 23 mm y una pared de 1,0 mm a 2,8 de espesor; los tubos están sostenidos en posición vertical por dos placas, de 88 mm a 92 mm de diámetro y de 5 mm a 8,5 de espesor cada una, con seis orificios de 22 mm a 26 mm de diámetro cada uno, equidistantes del centro de la placa y equidistantes entre sí. Debajo de la superficie de

la placa inferior, se fija una tela de alambre de acero inoxidable tramado que posee una trama cuadrada simple con aberturas de 1,8 mm a 2,2 mm y con un diámetro de alambre de 0,57 mm a 0,66 mm. Las piezas del aparato se arman y se sostienen rígidamente por medio de tres pernos que pasan a través de las dos placas. Se proporciona un medio adecuado para suspender el montaje de canastilla – gradilla del dispositivo de ascenso y descenso, utilizando un punto de su eje. El diseño del montaje de canastilla – gradilla se puede variar de alguna forma, siempre que se mantengan las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño del tamiz de la malla. El montaje de canastilla – gradilla se ajusta a las dimensiones que se encuentran en la *Figura 1*. (FARMACOPEA USP 35. 2013. pp. 318-320)

### 1.11.3 DISCOS

El uso de los discos está permitido exclusivamente cuando está especificado o autorizado en la monografía. Si se especifica en la monografía individual cada tubo presenta un disco cilíndrico de  $9,5 \pm 0,15$  mm espesor y  $20,7 \pm 0,15$  mm de diámetro. El disco está hecho de un material plástico transparente adecuado, con un peso específico entre 1,18 y 1,20. Cinco orificios paralelos de  $2 \pm 0,1$  mm se extienden entre los extremos del cilíndrico. Los otros orificios están centrados a  $6 \pm 0,2$  mm del eje en líneas imaginarias perpendiculares al eje y paralelas entre sí. Se cortan cuatro planos idénticos de forma trapezoidal en la pared del cilindro, casi perpendiculares a los extremos del cilindro. La forma trapezoidal es simétrica; sus lados paralelos coinciden con los extremos del cilindro y son paralelos a una línea imaginaria que conecta los centros de dos orificios adyacentes de 6 mm desde el eje cilíndrico. El lado paralelo del trapecioide en la parte inferior del cilindro tiene un largo de  $1,6 \pm 0,1$  mm y sus bordes inferiores se encuentran a una profundidad de 1,5 a 1,8 mm de la circunferencia del cilindro. El lado paralelo del trapecioide en la parte superior del cilindro tiene un largo de  $9,4 \pm 0,2$  mm y su centro se encuentra a una profundidad de  $2,6 \pm 0,1$  mm de la circunferencia del cilindro. Todas las superficies del disco son lisas. Si se especifica el uso de discos a cada tubo y hacer funcionar el aparato según se indica en el *Procedimiento*. Los discos se ajustan a las dimensiones que se encuentran en la *Figura 2*. (FARMACOPEA USP 35. 2013. pp. 318-320)

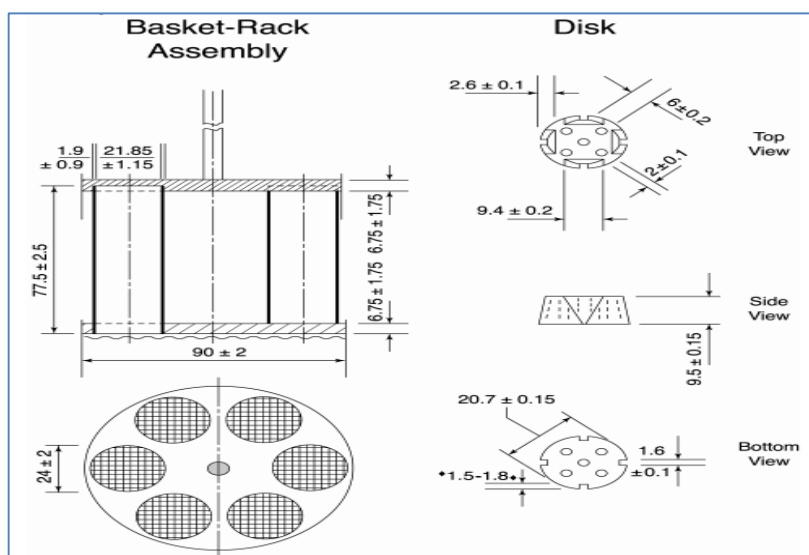


Figura 2 Aparato de Desintegración y sus partes

## 1.12 DISOLUCIÓN SEGÚN LA USP

Esta prueba se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución, si estuvieran indicados en la monografía individual de las formas farmacéuticas administradas oralmente. Para los fines de este capítulo general, una unidad de dosificación está definida como 1 tableta, 1 capsula o la cantidad que se especifique. De los tipos de aparatos que se describen en este capítulo, utilizar el que se especifique en la monografía individual. Cuando la etiqueta indica que el artículo tiene un recubrimiento entérico, y cuando la monografía individual incluye una prueba de disolución o desintegración sin establecer específicamente que se aplica a artículos de liberación retardada, emplear el procedimiento y la interpretación indicados para *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada* a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. Si se trata de capsulas de gelatina dura o blanda o de tabletas recubiertas con gelatina que no cumplen con las especificaciones de *Disolución*, repetir la prueba del siguiente modo. Cuando se especifica utilizar agua o un medio con pH inferior a 6,8 como el *Medio* de la monografía individual, se puede emplear el mismo *Medio* especificado usando pepsina purificada, de forma que la actividad resultante sea igual o menor a 750 000 Unidades por 1000 mL. Para medios con un pH igual o mayor a 6,8 se puede agregar pancreatina de forma que la actividad de proteasa sea de no más de 1750 Unidades USP por 1000 mL. (FARMACOPEA USP 35. 2013. pp. 320-327)

**Estándares de Referencia USP <11> ER Tabletas de Liberación Prologada de Maleato de Clorfeniramina USP. ER Tabletas de Prednisona USP.**

#### 1.12.1. APARATO 2 (Aparato con Paletas) PARA LA DISOLUCIÓN

Emplear el Aparato 1 usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que puedan afectar los resultados. La línea central vertical del aspa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del eje propulsor. La paleta cumple con las especificaciones que se indican en la Figura 2. La distancia entre el fondo interno del vaso y el borde inferior del aspa se mantienen a  $25 \pm 2$  mm durante la prueba. El aspa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad. En algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes adecuado, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba. El eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo, como por ejemplo un par de vueltas de alambre, para evitar que floten u otros dispositivos de sumersión válidos. (FARMACOPEA USP 35. 2013. pp. 320-327)

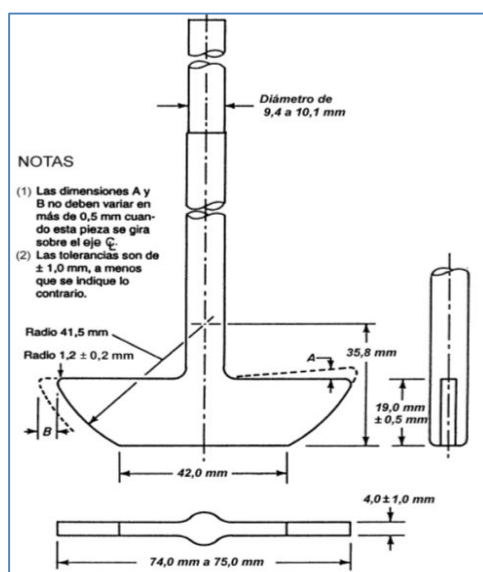


Figura 3 Aparato de Paletas para la Disolución y sus partes

### 1.12.2 INTERPRETACIÓN DE LA DISOLUCIÓN EN FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, se cumplen los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizada se ajustan a la *Tabla 4 de Aceptación 1*. Continuar con las tres etapas de la prueba a menos que los resultados se ajusten a  $S_1$  o a  $S_2$ . La cantidad de Q, es la cantidad de ingrediente activo disuelto especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido declarado de la unidad de dosificación; los valores de 5%, 15% y 25% en la *Tabla 4* son los porcentajes del contenido declarado de forma que estos valores y Q están expresados en unidades equivalentes. (FARMACOPEA USP 35. 2013. pp. 2730-2731)

TABLA N°4. LIMITES DE ACEPTACIÓN PARA CADA UNA DE LAS UNIDADES ANALIZADAS (TABLETAS NO RECUBIERTAS).

| <i>Nivel</i> | <i>N° de unidades Analizadas</i> | <i>Criterios</i>   |
|--------------|----------------------------------|--|
| $S_1$        | 6                                | Ningún unidad es menor que $Q + 5\%$   |
| $S_2$        | 6                                | El promedio de 12 unidades ( $S_1+S_2$ ) es igual o mayor que Q, y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$  |
| $S_3$        | 12                               | El promedio de 24 unidades ( $S_1+S_2+ S_3$ ) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$ , y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$ . |

Fuente: FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS USP NF 35

Q = Es la cantidad de fármaco disuelto especificado en la monografía individual, expresado como porcentaje del contenido rotulado.

### 1.12.3 PARA PRODUCTOS ETIQUETADOS COMO TABLETAS DE 200 MG DE CARBAMAZEPINA

- **Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, indicar en el etiquetado que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP
- **Medio:** Agua que contiene 1% de lauril sulfato de sodio; 900 mL
- **Aparato 2:** 75 rpm



- **Procedimiento:** Determinar la cantidad de  $C_{15}H_{12}N_2O$  disuelta, a partir de las absorbancias en el UV a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 288 nm, en porciones filtradas de la solución en análisis, si fuera necesario diluidas adecuadamente con *Medio*, en comparación con una solución estándar con una concentración conocida ER Carbamazepina USP en el mismo Medio. [Nota: Puede utilizarse un volumen de metanol que no exceda del 1% del volumen total final de la solución estándar para disolver la carbamazepina.]
- **Tiempos y Tolerancias:** entre 45% y 75% de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O$  se disuelve en 15 minutos; no menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O$  se disuelve en 60 minutos. Utilizar la tabla de aceptación 2, con las siguientes excepciones

TABLA N°5. LÍMITES DE ACEPTACIÓN PARA CADA UNA DE LAS UNIDADES ANALIZADAS (TABLETAS NO RECUBIERTAS).

| <i>Nivel</i>   | <i>N° de unidades<br/>Analizadas</i> | <i>Criterios</i>   |
|----------------|--------------------------------------|--|
| L <sub>1</sub> | 6                                    | Ningún valor individual se encuentra fuera de los intervalos especificados y, en el momento final de la prueba, ningún valor individual es menor que la cantidad especificada.   |
| L <sub>2</sub> | 6                                    | A los 15 minutos ninguna unidad se desvía en más de 5% del intervalo especificado.<br>A 60 minutos ninguna unidad es menor que Q – 5%.   |
| L <sub>3</sub> | 12                                   | A los 15 minutos ninguna unidad se desvía en más de 10% del intervalo especificado; y no más de 2 de las 24 unidades se desvían en más de 5% del intervalo especificado.<br>A 60 minutos ninguna unidad es menor que Q – 10%; y no más de 2 de las 24 unidades son menores que Q – 5%. |

Fuente: FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS USP NF 35

Q = Es la cantidad de fármaco disuelto especificado en la monografía individual, expresado como porcentaje del contenido rotulado.

## **CAPÍTULO II**

### **2. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **2.1 LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN.**

La presente investigación se llevó a cabo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y Laboratorio de Análisis Instrumental de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

#### **2.2 MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS**

##### **2.2.1 EQUIPOS**

- Balanza Analítica (Shimadzu)
- Balanza de precisión (Ozahu)
- Desintegrador (QC 21)
- Disolutor (Vankel VK 650)
- Estufa (Memmert SFE 400)
- Espectrofotómetro UV-B (Thermo Spectronic Helios)
- Espectrofotómetro Infrarrojo (Fourier Modelo FTIR Serie 4000-6000)

##### **2.2.2 MATERIALES DE LABORATORIO**

- Balones aforados 100 mL
- Embudos
- Fundas Ciplox
- Jarra Plástica
- Jeringuillas 20 mL
- Olla de aluminio
- Pipetas volumétricas de 5 mL
- Piseta

- Pliegos de Papel filtro
- Probeta de 100 mL
- Reverbero
- Termómetro
- Trípodes
- Vasos de plásticos de 50 mL

### 2.2.3 REACTIVOS Y OTROS

- Agua destilada
- Jabón líquido
- Detergente
- Lauril Sulfato de Sodio (Laboratory Reagents of Fine Chemicals, Lote #S34431205)
- Lotes diferentes de Tegretol de 200 mg
- Lotes diferentes de Carbamazepina de 200 mg Genérica de La Santé, NIFA y Laboratorios Chile.

## 2.3 METODOLOGÍA

### 2.3.1. FASE DE LABORATORIO

#### 2.3.1.1. DISOLUCIÓN DE CARBAMAZEPINA

Para el ensayo de disolución se utilizó como material de análisis comprimidos de carbamazepina genéricas y de marca de 200 mg, tal como se puede observar a continuación.

| <b>CARBAMAZEPINA</b> | <b>LOTE</b> | <b>VENCE</b> | <b>ELABORADO</b> |
|----------------------|-------------|--------------|------------------|
| Lab Chile 1          | 13108148    | 10-2015      | 10-2012          |
| Lab Chile 2          | 13087088    | 08-2015      | 08-2012          |
| Lab Chile 3          | 13129228    | 12-2015      | 12-2012          |
| NIFA 1               | 130712      | 07-2017      | 07-2013          |
| NIFA 2               | 130916      | 09-2017      | 09-2013          |
| NIFA 3               | 130511      | 05-2017      | 05-2013          |
| La Santé 1           | 3103002     | 08-2016      | 08-2013          |
| La Santé 2           | 3102296     | 08-2016      | 08-2013          |
| La Santé 3           | 3118544     | 02-2017      | 02-2014          |
| Tegretol 1           | Z0112A      | 08-2017      | 09-2013          |
| Tegretol 2           | Z0112B      | 08-2017      | 09-2013          |
| Tegretol 3           | Z0110A      | 08-2017      | 09-2013          |

#### 2.3.1.1.1 Condiciones de Operación

|                        |   |
|------------------------|---|
| Aparato de disolución  | Modelo Paleta – Aparato 2 USP           |
| Medio de disolución    | 900 mL de Lauril Sulfato de Sodio al 1% |
| Velocidad de Agitación | 75 rpm                                  |
| Temperatura            | 37 ± 0,5 °C                             |
| Tiempo de muestreo     | 15 y 60 minutos                         |

#### 2.3.1.1.2. Preparación del reactivo Lauril sulfato de sodio al 1%

Pesar 98,1 g de Lauril sulfato de sodio (pureza: 91,19%), y llevar a 9 litros utilizando agua purificada en caliente.

#### 2.3.1.1.3. Preparación de la muestra

Se colocó 1 tableta de carbamazepina 200 mg previamente pesada en cada uno de los 6 vasos. Trascurrido los 15 primeros minutos del ensayo, extraer 10 mL del medio de disolución de cada vaso, transferir una alícuota de 5 mL con ayuda de una pipeta a un balón volumétrico de 100 mL y aforar con solución de sodio dodecilo sulfato al 1% y filtrar.

Se repone el volumen extraído de cada uno de los vasos con nueva solución de sodio dodecilo sulfato al 1% a la temperatura del sistema una vez sacadas las muestras de cada uno de los vasos. Durante los 60 minutos finales, tomar una alícuota de 5 ml de cada uno de los vasos, transferir a un balón volumétrico de 100 ml y aforar con la solución sodio dodecilo sulfato al 1%.

El muestreo se realizó en una zona media entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del asa de la paleta, y a no menos de 1 cm desde la pared del vaso de disolución.

#### 2.3.1.1.4. Solución estándar de Carbamazepina

Pesé en una balanza analítica  $50,0 \text{ mg} \pm 0,1 \text{ mg}$  del estándar secundario de carbamazepina (corregir este valor con el %Pureza=99,5%); transferir a un balón volumétrico de 250 ml, añadir 2,5 ml de metanol absoluto, observar que se disuelve completamente; aforar con Sodio dodecilo sulfato al 1%, transferir una alícuota de 5 ml de la solución anterior a un balón volumétrico de 100 ml y aforar con el Sodio dodecilo sulfato al 1%. Se debe realizar por duplicado y utilizar el valor promedio de ambos resultados de las mediciones. Concentración estándar: Carbamazepina = 0.010 mg/ml

#### 2.3.1.1.5. Medición de las muestras de Carbamazepina

Realizar la medición UV a la máxima longitud de onda de absorción, para la Carbamazepina que corresponde a 288 nm. La absorbancia de la solución es medida en una cubeta de cuarzo de 1,0 cm de longitud. Realizando los cálculos correspondientes

comparando la absorbancia de las muestras con la absorbancia de la solución estándar de trabajo.

#### 2.3.1.2. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Para los comprimidos de Carbamazepina, en este estudio se siguieron los siguientes criterios de aceptación:

|                            |                                  |
|----------------------------|----------------------------------|
| % Carbamazepina disuelta   | A los 15 minutos no menos de 45% |
|                            | A los 60 minutos entre 45 - 75%  |
| % Coeficiente de Variación | 4%                               |

#### 2.3.1.2. DESINTEGRACIÓN DE CARBAMAZEPINA DE TABLETAS SIN CUBIERTA

Colocar 1 unidad de dosificación en cada uno de los 6 tubos de la canastilla y, si se indica, agregar un disco. Hacer funcionar el aparato, usando agua o el medio especificado como el líquido de inmersión; mantener a  $37 \pm 2^\circ$ . Al final del tiempo especificado en la monografía, levantar la canastilla del líquido y observar si las tabletas se han desintegrado o no completamente. Si 1 o 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas.

#### 2.3.2 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico del trabajo investigativo se utilizó ANOVA (Analysis Of Variance, el cual permite identificar en qué magnitud contribuyen los factores secuenciales, periodo, tratamiento y variabilidad interindividual al resultado final del estudio y si alguno de ellos incide de forma decisiva en la obtención de la conclusión.

El análisis estadístico se realizó con el programa R-Commander versión R-UCA-3.0.1. tanto para la comprobación de la hipótesis como para los datos de la investigación.

## CAPÍTULO III

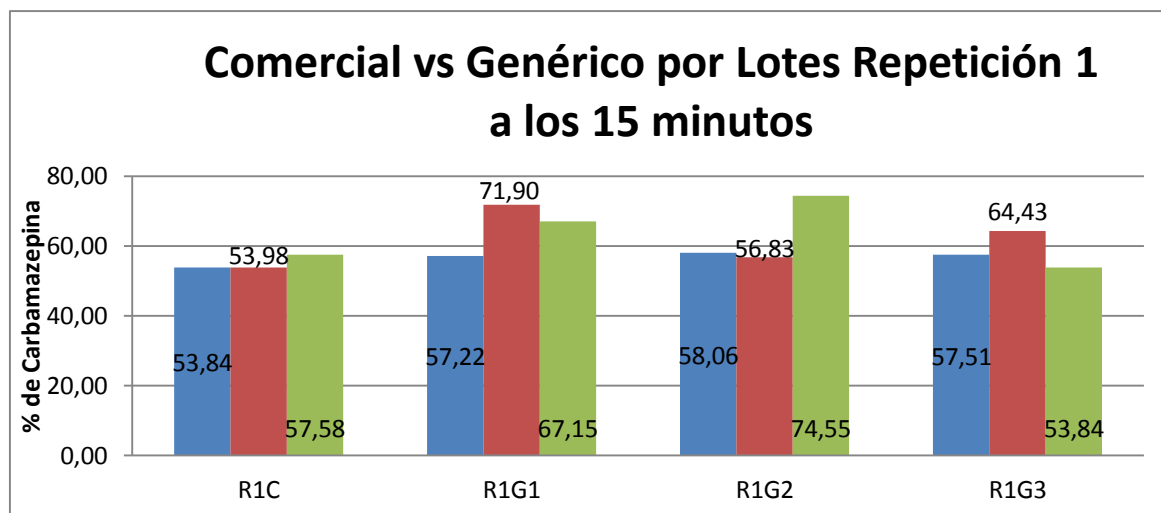
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el análisis de la carbamazepina, se procedió a evaluar la metodología empleada mediante el porcentaje de fármaco liberado a los tiempos de quince y sesenta minutos que se realizó para todas tres lotes diferentes con tres repeticiones. El comercial Tegretol, Genérico 1 NIFA, Genérico 2 La Santé y Genérico 3 Laboratorios Chile. La toma para la disolución fue 20 ml, se aforó en balón de 100 ml con medio de lauril sulfato de sodio, para que a continuación sean sometidas a lectura en el equipo de espectrofotómetro UV – V para determinar su concentración de carbamazepina, obteniéndose:

CUADRO N°1 PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE CARBAMAZEPINA DE 200 MG EN DIFERENTES LOTES AL TIEMPO DE 15 MINUTOS DE DISOLUCIÓN REPETICIÓN 1

| <i>Lote</i> | <i>Comercial</i> | <i>Genérico 1</i> | <i>Genérico 2</i> | <i>Genérico 3</i> |
|-------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1           | 53,84            | 57,22             | 58,06             | 57,51             |
| 2           | 53,98            | 71,90             | 56,83             | 64,43             |
| 3           | 57,58            | 67,15             | 74,55             | 53,84             |

FIGURA N°4. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS DE 200 MG COMERCIAL VS GENÉRICO DE TRES LOTES DIFERENTES REPETICIÓN 1 EN EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN USP 35



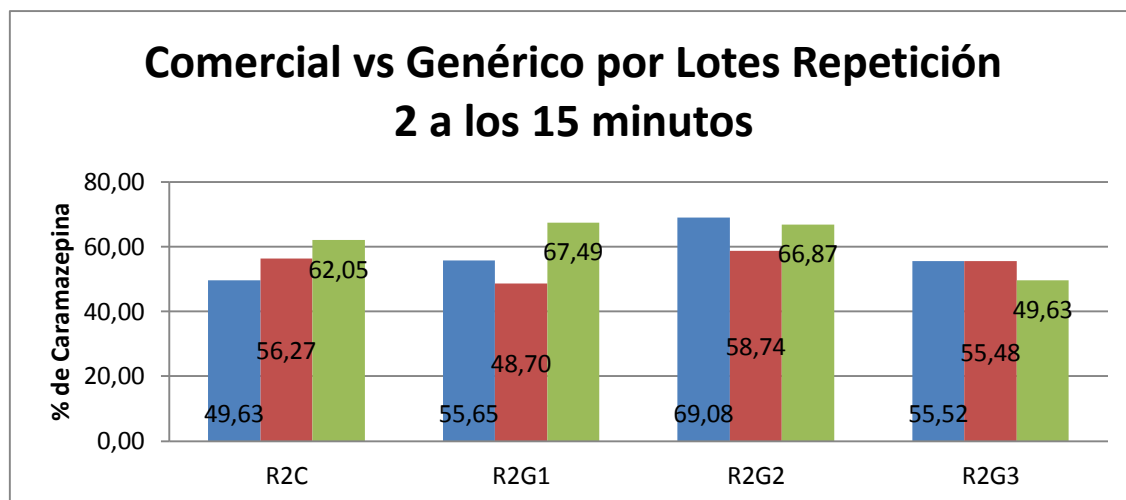
Los resultados expresados en el Cuadro N°1 muestran que el medicamento comercial del lote 1 y el genérico 3 del lote 3 presentan porcentajes de carbamazepina bajos, el genérico 2 del lote 3 tiene un valor alto pero en ambos casos cumplen con lo que determina el valor de Q que se libere no menos del 45% al tiempo de 15 minutos.

CUADRO N°2 PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE CARBAMAZEPINA DE 200 MG EN DIFERENTES LOTES AL TIEMPO DE 15 MINUTOS DE DISOLUCIÓN REPETICIÓN 2

| <i>Lote</i> | <i>Comercial</i> | <i>Genérico 1</i> | <i>Genérico 2</i> | <i>Genérico 3</i> |
|-------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1           | 49,63            | 55,65             | 69,08             | 55,52             |
| 2           | 56,27            | 48,70             | 58,74             | 55,48             |
| 3           | 62,05            | 67,49             | 66,87             | 49,63             |



FIGURA N°5. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS DE 200 MG DE TRES LOTES COMERCIAL VS GENÉRICO REPETICIÓN 2 EN EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN USP 35

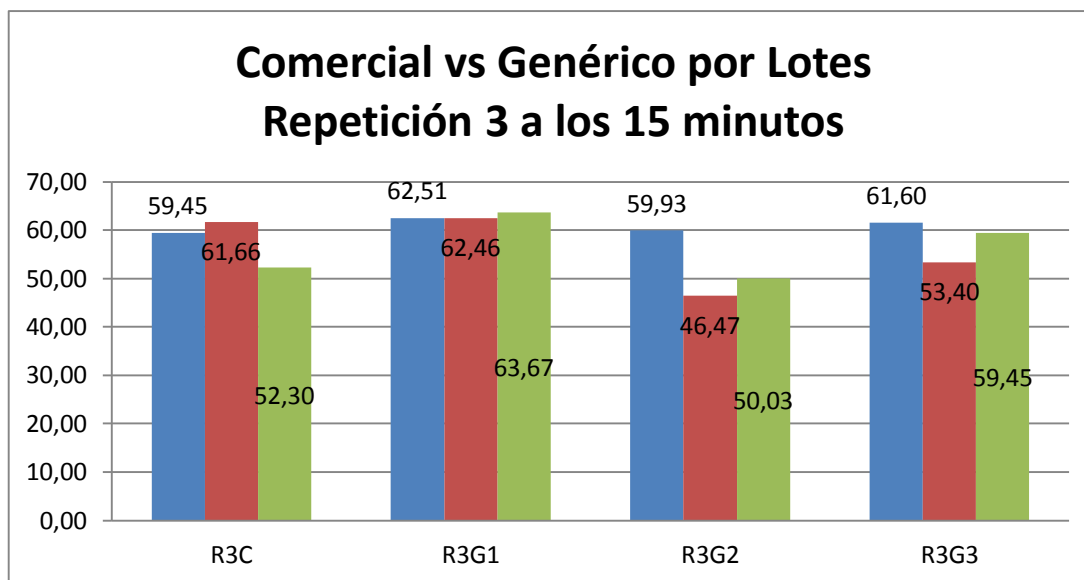


Los resultados expresados en el Cuadro N°2 muestran que el medicamento genérico 1 del lote 2 presenta porcentaje de carbamazepina bajo, el genérico 2 lote 1 tiene un valor alto pero en ambos casos cumplen con lo que determina el valor de Q que se libere no menos del 45% al tiempo de 15 minutos.

CUADRO N°3 PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE CARBAMAZEPINA DE 200 MG EN DIFERENTES LOTES AL TIEMPO DE 15 MINUTOS DE DISOLUCIÓN REPETICIÓN 3

| <i>Lote</i> | <i>Comercial</i> | <i>Genérico 1</i> | <i>Genérico 2</i> | <i>Genérico 3</i> |
|-------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1           | 59,45            | 62,51             | 59,93             | 61,60             |
| 2           | 61,66            | 62,46             | 46,47             | 53,40             |
| 3           | 52,30            | 63,67             | 50,03             | 59,45             |

FIGURA N°6. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS DE 200 MG DE TRES LOTES COMERCIAL VS GENÉRICO REPETICIÓN 3 EN EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN USP 35

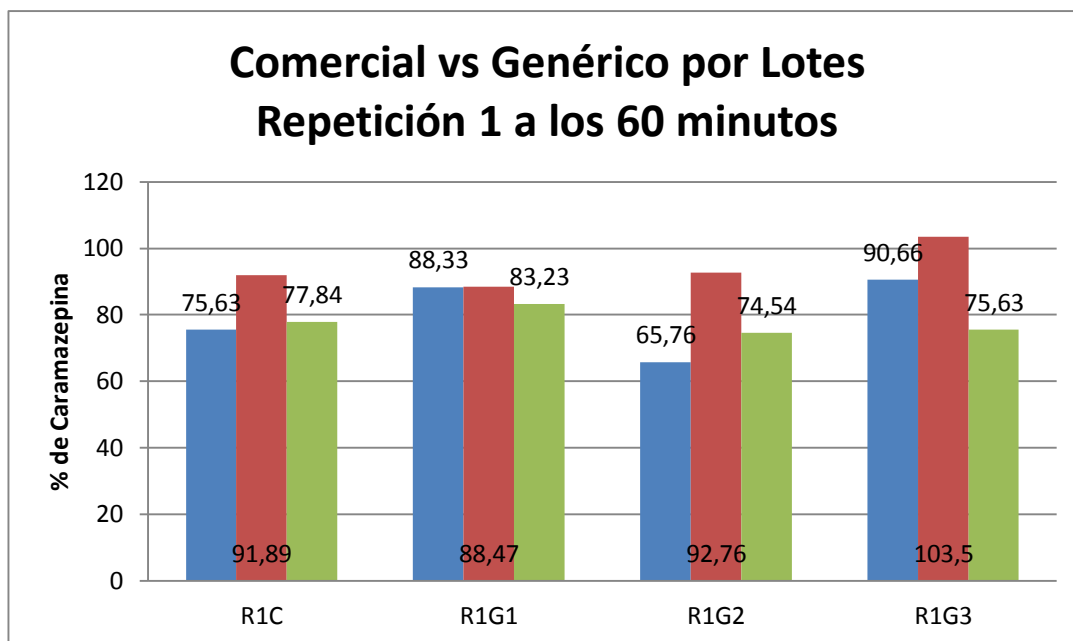


Los resultados expresados en el Cuadro N°3 muestra que el medicamento genérico 2 del lote 2 presenta porcentaje de carbamazepina bajo, el genérico 1 lote 3 tiene un valor alto pero en ambos casos cumplen con lo que determina el valor de Q que se libere no menos del 45% al tiempo de 15 minutos.

CUADRO N°4 PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE CARBAMAZEPINA DE 200 MG EN DIFERENTES LOTES AL TIEMPO DE 60 MINUTOS DE DISOLUCIÓN REPETICIÓN 1

| <i>Lote</i> | <i>Comercial</i> | <i>Genérico 1</i> | <i>Genérico 2</i> | <i>Genérico 3</i> |
|-------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1           | 75,63            | 88,33             | 65,76             | 90,66             |
| 2           | 91,89            | 88,47             | 92,76             | 103,5             |
| 3           | 77,84            | 83,23             | 74,54             | 75,63             |

FIGURA N°7. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS DE 200 MG DE TRES LOTES COMERCIAL VS GENÉRICO REPETICIÓN 1 EN EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN USP 35

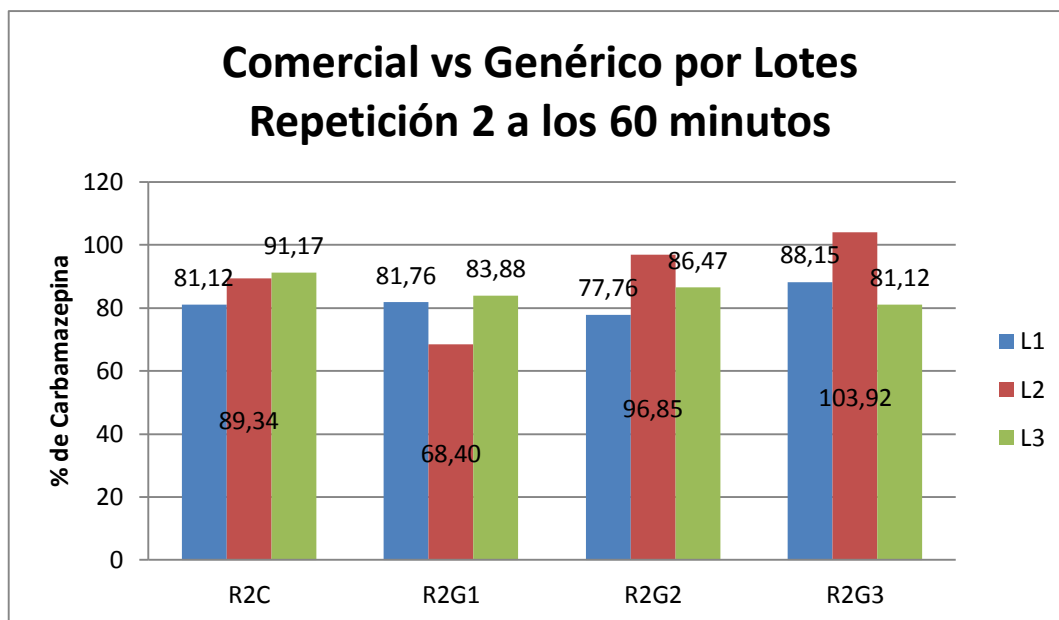


En los resultados expresados en el Cuadro N°4 se observa que el medicamento genérico 2 del lote 1 presenta porcentaje de carbamazepina bajo, el genérico 3 lote 2 el dato mínimo cumple con Q no menos de 45- 75 % al tiempo de 60 minutos en cambio que el valor alto excede el valor de Q a este tiempo puede deberse a varios factores mala toma de muestra, sobrepasar el aforo, mala disolución.

CUADRO N°5 PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE CARBAMAZEPINA DE 200 MG EN DIFERENTES LOTES AL TIEMPO DE 60 MINUTOS DE DISOLUCIÓN REPETICIÓN 2

| <i>Lote</i> | <i>Comercial</i> | <i>Genérico 1</i> | <i>Genérico 2</i> | <i>Genérico 3</i> |
|-------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1           | 81,12            | 81,76             | 77,76             | 88,15             |
| 2           | 89,34            | 68,40             | 96,85             | 103,92            |
| 3           | 91,17            | 83,88             | 86,47             | 81,12             |

FIGURA N°8. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS DE 200 MG DE TRES LOTES COMERCIAL VS GENÉRICO REPETICIÓN 2 EN EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN USP 35

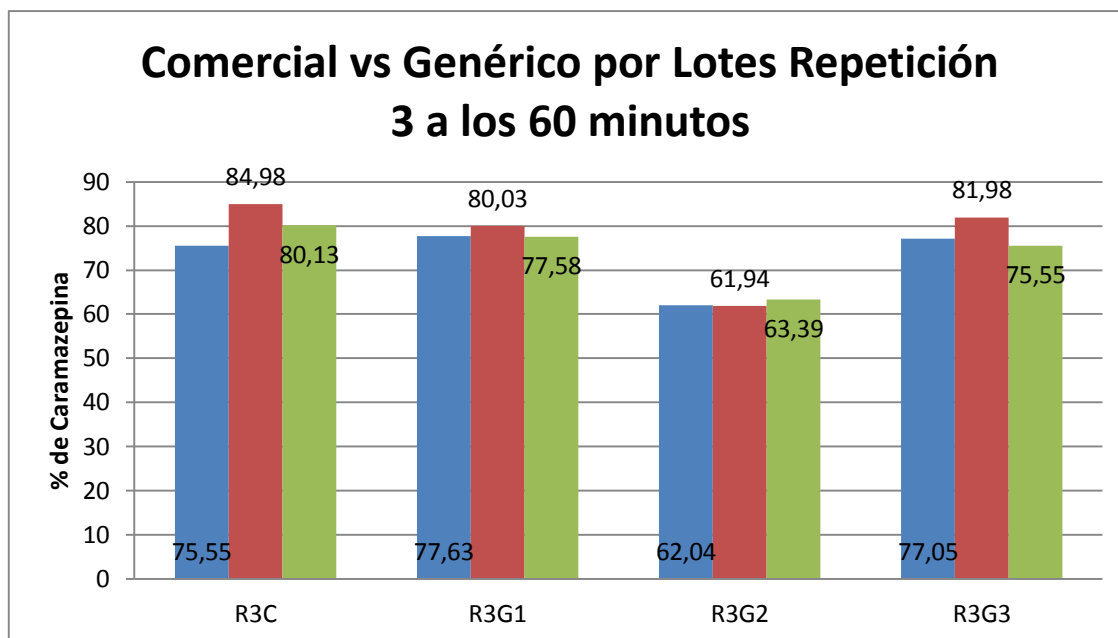


Se logra apreciar que los resultados expresados en el Cuadro N°5 el medicamento genérico 1 del lote 2 presenta porcentaje de carbamazepina bajo, el genérico 3 lote 2 el dato mínimo cumple con Q no menos de 45- 75 % al tiempo de 60 minutos en cambio que el valor alto excede el valor de Q a este tiempo puede deberse a varios factores como mala toma de muestra, sobrepasar el aforo, mala disolución.

CUADRO N°6 PORCENTAJES DE LIBERACIÓN DE CARBAMAZEPINA DE 200 MG EN DIFERENTES LOTES AL TIEMPO DE 60 MINUTOS DE DISOLUCIÓN REPETICIÓN 3

| <i>Lote</i> | <i>Comercial</i> | <i>Genérico 1</i> | <i>Genérico 2</i> | <i>Genérico 3</i> |
|-------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1           | 75,55            | 77,63             | 62,04             | 77,05             |
| 2           | 84,98            | 80,03             | 61,94             | 81,98             |
| 3           | 80,13            | 77,58             | 63,39             | 75,55             |

FIGURA N°9. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS DE 200 MG DE TRES LOTES COMERCIAL VS GENÉRICO REPETICIÓN 3 EN EL MÉTODO DE DISOLUCIÓN USP 35



Los resultados analizados en el Cuadro N°6 determinan que el medicamento genérico 2 del lote 2 presenta porcentaje de carbamazepina bajo, el comercial lote 2 ambos cumple con Q no menos de 45- 75 % al tiempo de 60 minutos

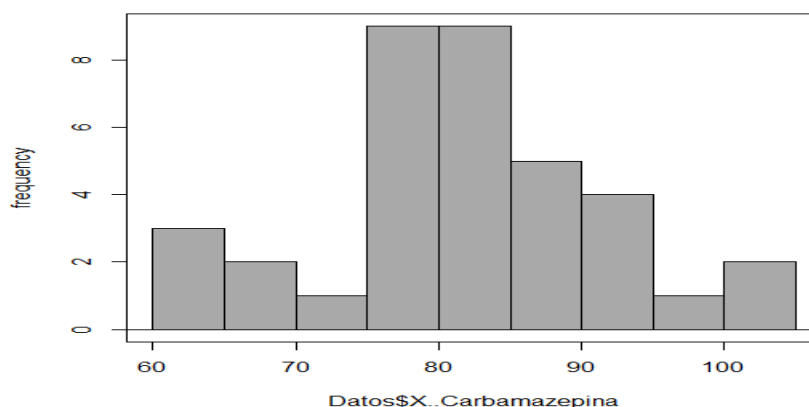
CUADRO N°7 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN DE LA CARBAMAZEPINA DE 200 MG EN DIFERENTES LOTES

| <i>Lote</i> | <i>Comercial</i> | <i>Genérico 1</i> | <i>Genérico 2</i> | <i>Genérico 3</i> |
|-------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1           | 0,37 seg         | 1,30 seg          | 2,30 seg          | 0,45 seg          |
| 2           | 0,35 seg         | 1,29 seg          | 2,28 seg          | 0,44 seg          |
| 3           | 0,37 seg         | 1,31 seg          | 2,27 seg          | 0,43 seg          |

La carbamazepina tiene un tiempo de desintegración dado por la USP 35 en función al excipiente que contenga, para los comprimidos no recubiertos dice: hasta de 3 minutos. Propiedad que lo cumplen los genéricos así como los comerciales.

El presente estudio previo al análisis estadístico y comprobación de la hipótesis requiere de la Prueba de Shapiro Wilk la cual evalúa si una muestra de la población está distribuida normalmente.

FIGURA N°10 HISTOGRAMA DE LOS PORCENTAJES DE CARBAMAZEPINA AL TIEMPO TOTAL DE 60 MINUTOS DE LA DISOLUCIÓN



El histograma nos permite ver que los datos tienen un sesgo a la izquierda con el test de Shapiro se lo comprueba mejor. El nivel de significancia es de 5%

$W = 0.9707$ ,  $p\text{-value} = 0.446$   $p=44.6$   $p>al\ 5\%$  los datos no son tan normales lo que se debe ajustar quedando  $W = 0.9091$ ,  $p\text{-value} = 0.006113$

CUADRO N°8: ANOVA QUE RELACIONA MEDICAMENTOS Y LOTE EN FUNCIÓN AL % DE CARBAMAZEPINA

| Response:<br>var5    | Sum Sq     | Df | F value | Pr(>F)        |
|----------------------|------------|----|---------|---------------|
| Medicamento          | 3.5329e-07 | 4  | 57.9418 | 5.533e-12 *** |
| Lote                 | 4.8900e-09 | 2  | 1.6028  | 0.2222        |
| Medicamento:<br>Lote | 7.7200e-09 | 6  | 0.8444  | 0.5485        |
| Residuals            | 3.6580e-08 | 24 |         |               |

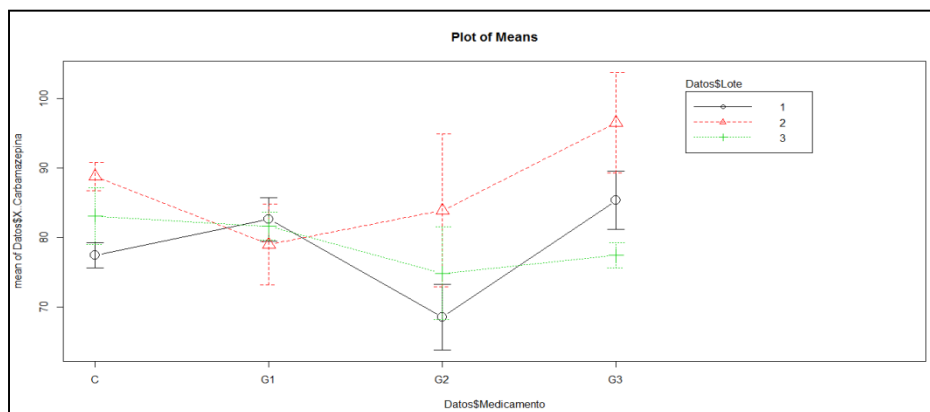
No hay un nivel de significancia de la variable Lote; en cambio con la variable Medicamentos si presenta una variabilidad en función del % de Carbamazepina liberado.

CUADRO N9° COMPARATIVO DE MEDICAMENTOS Y LOTES Y LA RELACIÓN ENTRE AMBOS

| Coefficients                       | Estimate   | Std. Error | t value | Pr(> t )        |
|------------------------------------|------------|------------|---------|-----------------|
| <b>Medicamento C</b>               | 1.673e-04  | 2.254e-05  | 7.423   | 1.16e-07<br>*** |
| <b>Medicamento G1</b>              | 1.479e-04  | 2.254e-05  | 6.561   | 8.72e-07<br>*** |
| <b>Medicamento G2</b>              | 2.188e-04  | 2.254e-05  | 9.707   | 8.76e-10<br>*** |
| <b>Medicamento G3</b>              | 1.396e-04  | 2.254e-05  | 6.193   | 2.12e-06<br>*** |
| <b>Lote[T.2]</b>                   | -3.993e-05 | 3.188e-05  | -1.253  | 0.222           |
| <b>Lote[T.3]</b>                   | -2.030e-05 | 3.188e-05  | -0.637  | 0.530           |
| <b>Medicamento[T.G1]:Lote[T.2]</b> | 5.791e-05  | 4.508e-05  | 1.285   | 0.211           |
| <b>Medicamento[T.G2]:Lote[T.2]</b> | -1.772e-05 | 4.508e-05  | -0.393  | 0.698           |
| <b>Medicamento[T.G3]:Lote[T.2]</b> | 1.191e-05  | 4.508e-05  | 0.264   | 0.794           |
| <b>Medicamento[T.G1]:Lote[T.3]</b> | 2.328e-05  | 4.508e-05  | 0.516   | 0.610           |
| <b>Medicamento[T.G2]:Lote[T.3]</b> | -1.099e-05 | 4.508e-05  | -0.244  | 0.810           |
| <b>Medicamento[T.G3]:Lote[T.3]</b> | 4.803e-05  | 4.508e-05  | 1.065   | 0.297           |
| <b>Residual standard error</b>     | 3.904e-05  |            |         |                 |
| <b>Adjusted R-squared</b>          | 0.9427     |            |         |                 |
| <b>F-statistic</b>                 | 50.34      |            |         |                 |
| <b>p-value</b>                     | 5.008e-14  |            |         |                 |

Los 4 medicamentos presentan un nivel significativo de relevancia (significancia) en sus valores  $Pr>t$  no así los Lotes cuyo valor es mayor al 5% no presentando dificultades en él % de carbamazepina liberado. p-value es menor al 5% por ende los datos no presentan diferencia significativa en su relación. El valor de 0.9427 quiere decir que los datos tienden a una linealidad cercana a 1.

FIGURA N°11: RELACIÓN DE LAS MEDIAS DEL % DE CARBAMAZEPINA EN FUNCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS Y LOTES



Los medicamentos presentan variabilidad en el % de liberación de carbamazepina siendo el genérico 3 del lote 2 de mayor liberación y el genérico 2 de lote 1 el de menor liberación. La de mayor incidencia es la de lote 2 ya que sus datos son más relacionados en función a la liberación de Carbamazepina.

CUADRO N°10: ANOVA QUE RELACIONA LOS MEDICAMENTOS Y REPETICIONES EN FUNCIÓN AL % DE CARBAMAZEPINA

| Response: var5      | Sum Sq     | Df | F value | Pr(>F)        |
|---------------------|------------|----|---------|---------------|
| <b>Medicamento</b>  | 2.7576e-07 | 4  | 58.3186 | 1.013e-13 *** |
| <b>Repeticiones</b> | 1.3730e-08 | 2  | 5.8074  | 0.007381 **   |
| <b>Residuals</b>    | 3.5464e-08 | 30 |         |               |

Hay un nivel de significancia entre la variable medicamentos y la variable repeticiones en ambas se presenta un cambio significativo en función del % de Carbamazepina liberado.

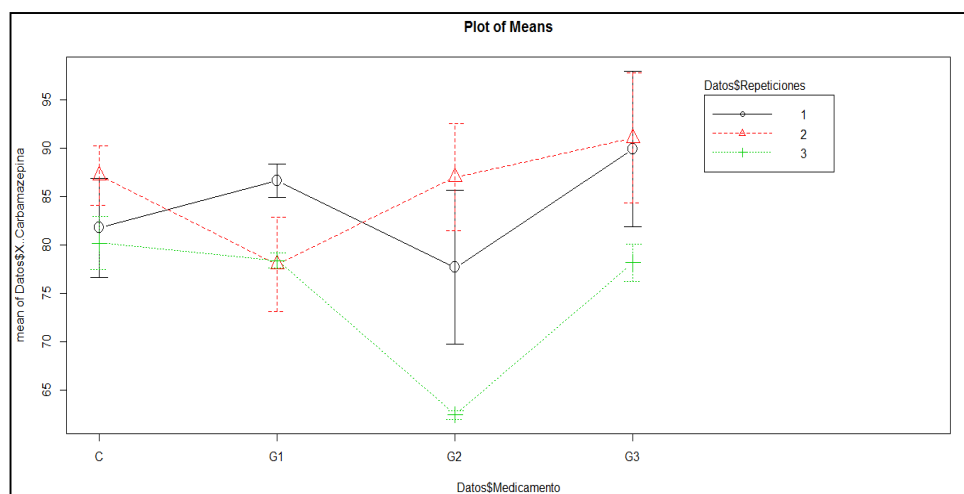


CUADRO N°11 COMPARATIVO DE MEDICAMENTOS Y REPETICIONES

| Coefficients            | Estimate   | Std. Error | t value | Pr(> t )     |
|-------------------------|------------|------------|---------|--------------|
| Medicamento C           | 1.375e-04  | 1.404e-05  | 9.799   | 7.33e-11 *** |
| Medicamento G1          | 1.452e-04  | 1.404e-05  | 10.343  | 2.08e-11 *** |
| Medicamento G2          | 1.795e-04  | 1.404e-05  | 12.785  | 1.13e-13 *** |
| Medicamento G3          | 1.298e-04  | 1.404e-05  | 9.247   | 2.74e-10 *** |
| Repeticiones[T.2]       | -7.822e-06 | 1.404e-05  | -0.557  | 0.5815       |
| Repeticiones[T.3]       | 3.696e-05  | 1.404e-05  | 2.633   | 0.0132 *     |
| Residual standard error | 3.438e-05  |            |         |              |
| Adjusted R-squared      | 0.9556     |            |         |              |
| F-statistic             | 130        |            |         |              |
| p-value                 | < 2.2e-16  |            |         |              |

La variable Repetición 2 no presenta cambios significativos por ende la Repetición 3 junto con el factor medicamentos son los únicos valores relevantes con un grado alto de significancia y que afectan el % de Carbamazepina.

FIGURA N°12: RELACIÓN DE LAS MEDIAS DEL % DE CARBAMAZEPINA EN FUNCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS Y REPETICIONES



Los medicamentos presentan variabilidad en el % de liberación de carbamazepina siendo el genérico 3 de la repetición 2 de mayor liberación y el genérico 2 de la repetición 3 el de menor liberación. La de mayor incidencia es la de repetición 3 ya que sus datos están entre 70-90% de la liberación de Carbamazepina.

**H<sub>0</sub>:**  $\mu_C = \mu_{G1} = \mu_{G2} = \mu_{G3}$

**H<sub>1</sub>:** Al menos 1 es diferente

Los medicamentos comerciales presentan igual Bioequivalencia que los medicamentos genéricos 1, 2 y 3.

Al menos uno de los medicamentos genéricos 1, 2 o 3 no es Bioequivalentes con el comercial de marca.

CUADRO N°12: MEDIAS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS 4 MEDICAMENTOS EN FUNCIÓN AL % DE CARBAMAZEPINA

| Medicamentos | mean     | sd data   | n |
|--------------|----------|-----------|---|
| C            | 83.07222 | 6.500638  | 9 |
| G1           | 81.03444 | 6.185853  | 9 |
| G2           | 75.72333 | 13.630005 | 9 |
| G3           | 86.39556 | 11.119369 | 9 |

El test de Anova de varianzas acepta la hipótesis nula H<sub>0</sub> y se descarta la hipótesis 1 H<sub>1</sub> los datos de las medias también cumplen con % de Carbamazepina dado por Q normativa de la USP 35 no menos de 45%

## CAPÍTULO IV

### 4. CONCLUSIONES

1. La desintegración en Tegretol (C) es mucho más rápida que la de menor velocidad es el de La Santé (G<sub>2</sub>), lo cual puede ser debido al tipo de excipiente que se emplea para la elaboración de ambos fármacos, implicado en la dureza de los mismos.
2. La disolución cumple con lo determinado en la USP 35 para Formas Farmacéuticas de liberación Inmediata para Carbamazepina en las pruebas realizadas para los tres lotes del comercial, genérico 1, genérico 2 y genérico 3 cumpliendo con los límites de aceptación.
3. Los cuatro medicamentos de Carbamazepina de 200 mg Tegretol (C), NIFA (G<sub>1</sub>), La Santé (G<sub>2</sub>), Laboratorios Chile (G<sub>3</sub>), poseen entre sí, diferencias en el % de liberación de Carbamazepina “*in vitro*” a los 60 minutos de Disolución, encontrándose que el genérico de Laboratorios Chile (G<sub>3</sub>) es el que más libera el principio activo.
4. Los Medicamentos genéricos que se comercializan en el Ecuador en base a Carbamazepina son Bioequivalentes “*in vitro*” ya que no se encuentran ninguna diferencia significativa en los datos obtenidos con respecto a genéricos vs comercial y entre genéricos, lo cual permite confirmar la hipótesis.

## CAPÍTULO V

### 5. RECOMENDACIONES

1. Realizar nuevas investigaciones ampliando el rango de fármacos genéricos y comerciales ya que para la presente investigación se utilizaron aquellos que son más usados en el país y de mayor comercialización
2. Sería recomendable comprobar la Bioequivalencia “*in vivo*” a nivel clínico en pacientes, con lo que se garantizará que el medicamento produzca los efectos deseados para el cual fue manufacturado.

## BIBLIOGRAFÍA

**CHISANGA, E. MANFORD, M.** Carbamazepina NHS Foundation Trust. Marzo 2010, Cambridge, 3p.

[http://www.cuh.org.uk/sites/default/files/publications/PIN1683\\_carbamazepine.pdf](http://www.cuh.org.uk/sites/default/files/publications/PIN1683_carbamazepine.pdf)

2014-07-23

**DESVIACIÓN RELATIVA.** Vanessa, P. 2014

[http://www.ehowenespanol.com/calcular-desviacion-relativa-como\\_171678/](http://www.ehowenespanol.com/calcular-desviacion-relativa-como_171678/)

2014-07-25

**DISOLUTOR.** Instrument. 2014

<http://www.calibracion.com.mx/disolucion.htm>

2014-07-27

**DODECILSULFATO SODICO.** Royal Society of Chemistry. 2014

<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.8677.html>

2014-07-25

**EDWAR, H.** EPILEPSY: THE DISORDER. Epilepsy Atlas Who. 16 p.

[http://www.who.int/mental\\_health/neurology/Epilepsy\\_disorder\\_rev1.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/Epilepsy_disorder_rev1.pdf)

2014-07-23

**EPILEPSY & BEHAVIOR.** Drug treatment of epilepsy: Options and limitations. 15. ed. Berlín-Germany. ELSEVIER. 2009, pp. 56-62.

[http://axon.psyc.memphis.edu/~charlesblaha/7705/Papers\\_11/Ward\\_Melissa\\_Drug\\_Treatment\\_of\\_Epilepsy.pdf](http://axon.psyc.memphis.edu/~charlesblaha/7705/Papers_11/Ward_Melissa_Drug_Treatment_of_Epilepsy.pdf)

2014-07-25

**EPILEPSY INFORMATION.** EPILEPSY IRELAND. 2014

<http://www.epilepsy.ie/index.cfm/spKey/info.treatment.html>

2014-07-29

**EQUIVALENCE.** GLODBRITCCC. 2014

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ABOUT\\_ICH/Organisation/GCC/Topics\\_under\\_Harmonisation/Bioequivalence.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Organisation/GCC/Topics_under_Harmonisation/Bioequivalence.pdf)

2014-07-29

**ESPECTROFOTÓMETRO UV VISIBLE.** WIKIPEDIA. 2014

<http://es.wikipedia.org/wiki/Espectrofot%C3%B3metro>

2014-07-25

**FARMACOPEA.** USP 35. Estados Unidos. Farmacopea. 2013, pp. 318-320; 2730-2731

**FÁRMACOS REQUIEREN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.** Adriana O. 2007

<http://salud.bioetica.org/genericos1.htm>

2014-07-29

**GARFIAS, A., ENRIQUE AMADOR G.** ¿Qué sabe Ud. acerca de tabletas de desintegración oral (ODT's)?.. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 41, núm. 2, Abril del 2010, México, pp. 50-55

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57914151008>

2014-07-28

**MECANISMO DE ACCIÓN DE LA CARBAMAZEPINA.** Equipo redacción de IQB VADEMÉCUM. 2007

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c015.htm>

2014-07-29

**MEILÁN, M.** Tratamiento de la Epilepsia. Diagnóstico clínico y tratamiento. 39. ed. Madrid- España. Anes Net. 2000. pp. 1-4.

<http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/forconred/neuro/epilepsia/epilepsia1.pdf>

2014-07-29

**SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK.** Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A National clinical guideline. Vol. 70, Abril 2003, Escocia, pp. 3-4

<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>

2014-07-25

**U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products General Considerations. Revisión. Estados Unidos. pp. 4-6.


<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070124.pdf>

2014-07-26

## CAPÍTULO VIII

### 8. ANEXOS

#### ANEXO N° 1. CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE LAURIL SULFATO DE SODIO DE GRADO ANALÍTICO

  
**LABORATORY REAGENTS  
& FINE CHEMICALS**


ISO 9001-2008 REGISTERED

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product Name : - SODIUM LAURYL SULPHATE (NEEDEL SHAPED)      Analyzed on: - 09/05/12  
Mol. Formula : -  $C_{12}H_{25}NaO_4S$   
Mol. Weight : - 288.38  
Article no. : - 05925  
Lot no. : - S34431205  
Mfg date : - MAY-2012  
Exp date : - APR-2017

| Sr. no. | Tests                    | Specifications                   | Results                          |
|---------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1       | Description              | Off-white to pale yellow needles | Off-white to pale yellow needles |
| 2       | Washing active substance | 91.0-92.0%                       | 91.19%                           |
| 3       | Density                  | ~ 450 g/l                        | 546 g/l                          |
| 4       | pH (1% water)            | 6.0 – 9.0                        | 8.23                             |
| 5       | Sodium Sulphate          | ~ 2.0%                           | 1.11%                            |
| 6       | Unsulphated fraction     | Max. 3.0%                        | 2.26%                            |
| 7       | Sodium chloride          | Max. 0.5%                        | 0.046%                           |
| 8       | Water                    | Max. 7.5%                        | 2.58%                            |

*This above product complies as per the specifications of LOBA CHEMIE*



*This document has been produced electronically and it is valid without signature.*

Works : Plot No. D-22, MIDC, Tarapur Industrial Area, Tarapur, Boisar, Taluka- Palghar, Dist. Thane, Pin-401506 Tel: 91 02525- 278163/64/65  
Regd office : 107 Wode House Road, Jehanghir Villa, Colaba, Mumbai- 400005 Tel: 91 22 6663 6663, Fax: 91 22 22151099  
[info@lobachemie.com](mailto:info@lobachemie.com), [www.lobachemie.com](http://www.lobachemie.com)



## ANEXO N° 2. CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ESTÁNDAR CARBAMAZEPINA DE GRADO ANALÍTICO



VOTREL LLC – 5858 South Pecos Road Suite # 100 - Las Vegas, Nevada 89120 - U.S.A  
TEL: (702) 868 7779 FAX: (702) 868 7788

### CERTIFICATE OF ANALYSIS


Description: CARBAMAZEPINE  
BATCH No: 120220336  
PACKAGE: 25kg/drum  
QUANTITY: 975 kg

STANDARD:  
MAFG DATE:  
RETEST DATE:

USP34  
2012-02  
2016-01


| Test                         | Requirement                            | Result                                 |
|------------------------------|--|--|
| Appearance                   | White to off-White Crystalline Powder  | White Crystalline Powder               |
| Identification:IR            | Corresponding<br>to Reference Spectrum | Corresponding to Reference<br>Spectrum |
| X-ray Diffraction            | Corresponding<br>to Reference Spectrum | Corresponding to Reference<br>Spectrum |
| Acidity                      | ≤ 1.0ml/g (0.010mol/L NaOH)            | Conform With                           |
| Alkalinity                   | ≤ 1.0ml/g (0.010mol/L HCl)             | Conform With                           |
| Loss on Drying               | ≤ 0.5%                                 | 0.12%                                  |
| Residue on Ignition          | ≤ 0.1%                                 | ≤ 0.05%                                |
| Chlorides                    | ≤ 0.014% (140ppm)                      | < 0.014%                               |
| Heavy Metals                 | ≤ 0.001% (10ppm)                       | < 0.001%                               |
| HPLC<br>Related<br>Compounds | A: 10,11-Dihydrocarbamazepine          | ≤ 0.2%                                 |
|                              | B: Iminostilbene                       | ≤ 0.2%                                 |
|                              | Any Other Impurity                     | ≤ 0.2%                                 |
|                              | Total Impurities                       | ≤ 0.5%                                 |
|                              | HPLC Assay (Dried Basis)               | 98.0 – 102.0%                          |
| Residual<br>solvents         | Chlorobenzene                          | ≤ 360ppm                               |
|                              | Methanol                               | ≤ 3000ppm                              |
|                              | Ethanol                                | ≤ 5000ppm                              |
|                              | Particle Size                          | 100% < 50µm                            |
| CONCLUSION                   |  | CONFORM WITH USP34                     |

# ANEXO N° 3. CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN DEL ESPECTROFOTÓMETRO UV VISIBLE



**TECNUS**  
Mantenimiento Técnico Instrumental Cía. Ltda.

Quito: De los Nogales N63-140 y Av. De los Helechos  
Teléfono: 3463 256 / 3463 275 Fax: 3464 003  
Guayaquil: Parque Industrial California 2, Vía Daule Km 11.5, Bodega B45  
Telf.: 04 2682033 / 2103333  
www.espectrocrom.com.ec E-mail: espectrocrom@andinanet.net



**espectrocrom**

## REPORTE DE SERVICIO

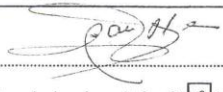
Orden de Servicio N° 002036

Todas las partes y mano de obra están basadas en la lista de precios de Espectrocrom Cía. Ltda., y están sujetos a cambio sin previo aviso.

Entiendo que Tecnus garantiza la mano de obra sobre el mismo desperfecto por un periodo de 90 días a partir de la fecha de reparación.

|   |          |
|---|----------|
| Compañía: <i>ESPOCH "Facultad de Ciencias Químicas"</i> |          |
| Usuario: <i>Fausto Tapia</i>                            |          |
| Dirección:  |          |
| Teléfono / Fax:   |          |
| Area: <i>Análisis Instrumental</i>                      |          |
| Equipo: <i>Varios</i>                                   |          |
| Marca: <i>Varios</i>                                    |          |
| Modelo: <i>Varios</i>                                   |          |
| No. de Serie <i>Varios</i>                              | Voltaje: |

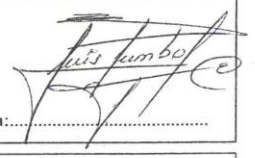
Persona Responsable: *Fausto Tapia Hernandez*

Firma del Cliente: 

Lugar y Fecha: *Riobamba, 09 de Mayo 2014*

Regulador de voltaje SI ☒ NO ☐

**Observación Inicial:**

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Acción Tomada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espectrofotómetro Marca: Thermo Modelo Helios 3 MS 140113</li> <li>- Pruebas iniciales de funcionamiento.</li> <li>- Revisión del sistema óptico.</li> <li>- Limpieza y limpieza de tarjetas electrónicas.</li> <li>- Limpieza interna y externa del equipo.</li> <li>- Calibración de absorbancia y longitud de onda con filtros estándares.</li> <li>- Pruebas de funcionamiento (OK).</li> <li>El equipo queda funcionando correctamente.</li> <li>• Refractómetro Marca: Bausch &amp; Lomb Modelo N° 215 N/P</li> <li>- El prisma donde se coloca la muestra presenta fisura.</li> <li>- Pruebas iniciales de funcionamiento, limpieza interna y externa del equipo, revisión del sistema óptico y de la lámpara.</li> <li>- Prueba con agua destilada y sacarosa diluida al 30%</li> <li>El equipo queda funcionando correctamente.</li> </ul> | <p><b>Tipo de Servicio:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Apoyo Técnico</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Preventivo</p> <p><input type="checkbox"/> Correctivo</p> <p><input type="checkbox"/> Garantía</p> <p><input type="checkbox"/> Póliza</p> <p><input type="checkbox"/> Instalación</p> <p>Visita No. .... de ....</p> <p>Representante del Servidor:</p> <p>Nombre: <i>Luis Jumbo</i></p> <p>Firma: </p> |
|---|---|

| Piezas Reemplazadas |          |             |
|---------------------|----------|-------------|
| No. de Parte        | Cantidad | Descripción |
|                     |          |             |
|                     |          |             |
|                     |          |             |

**CONTROL INTERNO**

| Fecha      | Inicio del Servicio | Término del Servicio | Horas |
|------------|---------------------|----------------------|-------|
| 09/05/2014 | 07:40               | 17:00                |       |
|            |                     |                      |       |
|            |                     |                      |       |
|            |                     |                      |       |

|           | Horas | Costo Unit. | Total |
|-----------|-------|-------------|-------|
| Laboradas |       |             |       |
| Viajadas  |       |             |       |
| Viáticos  |       |             |       |
| Total     |       |             |       |

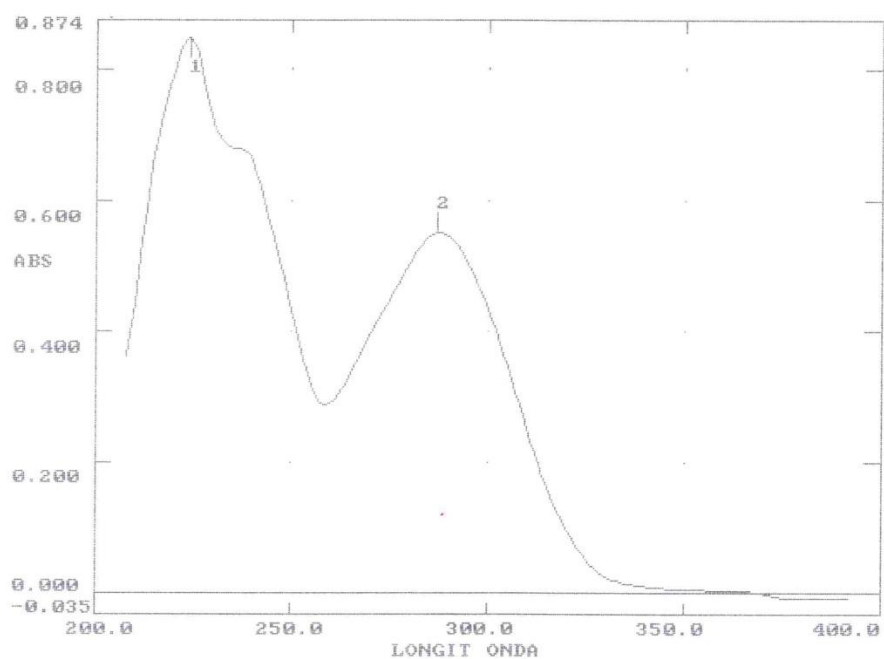
IMPRESA ROYAL / Telf. 2467639 - 2251682 / IMPRESO DEL 01701 AL 02200

Una empresa líder especializada en Cromatografía, Espectrofotometría, Nutrición, Destilación y Life Science

# ANEXO N° 4. BARRIDO DEL ESTÁNDAR DE CARBAMAZEPINA GRADO ANALÍTICO USP EN EL ESPECTROFOTÓMETRO UV VISIBLE

HEXIOSP ESPECTROFOTOMETRO UV-VISIBLE v4.69 PAGJ. 1  
 FECHA:02/06/14 SERIE No:140113 ID :  
 HORA :11:02:04 OPERARIO :  
 TIPO BARR:INTELIGEN VELOC:NORMAL INT DATO:1.0nm  
 LIN BASE:USUARIO ANCHOBANDA:2.0nm CAMBIAR LAMP:325nm  
 SUAVIZANDO: MEDIO

|     |  | PICOS |       |   |   |   |   |   |   |   |    |
|-----|--|-------|-------|---|---|---|---|---|---|---|----|
|     |  | 1     | 2     | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| λnm |  | 224.0 | 287.0 |   |   |   |   |   |   |   |    |
| ABS |  | 0.848 | 0.549 |   |   |   |   |   |   |   |    |



tro y purgar el sistema del picnómetro con el gas de prueba según el procedimiento indicado en las instrucciones de funcionamiento del fabricante. Si la muestra debe desgasificarse al vacío, seguir las recomendaciones de las monografías individuales correspondientes y las instrucciones del manual operativo del picnómetro.

La secuencia de medición anterior describe el procedimiento para el picnómetro de gases que aparece en la *Figura 1*. Si el picnómetro tiene una operación o construcción diferentes, del que se muestra en la *Figura 1*, seguir el procedimiento operativo indicado en el manual de uso del picnómetro.

Repetir la secuencia de medición para la misma muestra de polvo hasta que las mediciones consecutivas del volumen de muestra,  $V_s$ , no difieran en más del 0,2%. Descargar la celda de la prueba y medir el peso final de polvo,  $w$ . Calcular la densidad picnométrica,  $\rho$ , de la muestra según la *Ecuación 2*.

## (701) DESINTEGRACIÓN

Este capítulo general está armonizado con los textos correspondientes de la *Farmacopea Europea* y/o la *Farmacopea Japonesa*. Los textos de estas farmacopeas son por lo tanto intercambiables y en lugar de este capítulo general, se pueden usar los métodos de la *Farmacopea Europea* y/o la *Farmacopea Japonesa* para demostrar el cumplimiento de los requisitos. Estas farmacopeas se han comprometido a no realizar ningún cambio unilateral a este capítulo armonizado.

Las partes del texto de este capítulo general que son texto USP nacional y, por lo tanto, no forman parte del texto armonizado, están indicadas con símbolos (\*) para especificar este hecho.

Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales que se presentan a continuación. \*Se requiere el cumplimiento con los límites de *Desintegración* establecidos en las monografías individuales excepto cuando la etiqueta indica que las tabletas o cápsulas están destinadas para su uso como trociscos (troches) o para ser masticadas o están diseñadas como formas farmacéuticas de liberación prolongada o formas farmacéuticas de liberación retardada. Determinar el tipo de unidades en análisis según lo que indique el etiquetado o por observación y aplicar el procedimiento correspondiente a 6 o más unidades de dosificación.\*

A los efectos de esta prueba, la desintegración no implica la disolución completa de la unidad ni de su ingrediente activo. Se define como desintegración completa al estado en el cual los residuos de la unidad, excepto la cubierta insoluble de una cápsula o los fragmentos del recubrimiento insoluble, que permanezcan en el tamiz del aparato de prueba o se adhieran a la superficie inferior del disco, constituyen una masa blanda sin un núcleo firme y palpable.

### APARATO

El aparato consta de un montaje de canastilla-gradilla, un vaso de precipitados bajo de 1000 mL, con una altura entre 138 mm y 160 mm y con un diámetro interno de 97 mm a 115 mm para el líquido de inmersión, una disposición termostática para calentar el líquido entre 35° y 39° y un dispositivo para elevar y sumergir la canastilla en el líquido de inmersión a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos

por minuto recorriendo una distancia de no menos de 53 mm y no más de 57 mm. El volumen del líquido en el recipiente es tal que en el punto más alto del recorrido ascendente, la malla de alambre permanece al menos 15 mm por debajo de la superficie del líquido y desciende a no menos de 25 mm desde el fondo del recipiente en el recorrido descendente. En ningún momento debe quedar sumergida la parte superior del montaje de canastilla-gradilla. El tiempo requerido para el recorrido ascendente es igual al tiempo del recorrido descendente y el cambio de sentido se produce en una transición suave y no con un movimiento abrupto. El montaje de canastilla-gradilla se mueve verticalmente a lo largo de su eje. No hay un movimiento horizontal significativo ni un movimiento del eje que no sea vertical.

**Montaje de Canastilla-Gradilla**—El montaje de canastilla-gradilla consiste en seis tubos transparentes abiertos en sus extremos, de  $77,5 \pm 2,5$  mm de longitud cada uno, con un diámetro interno de aproximadamente 20,7 mm a 23 mm y una pared de 1,0 mm a 2,8 mm de espesor; los tubos están sostenidos en posición vertical por dos placas, de 88 mm a 92 mm de diámetro y de 5 mm a 8,5 mm de espesor cada una, con seis orificios de 22 mm a 26 mm de diámetro cada uno, equidistantes del centro de la placa y equidistantes entre sí. Debajo de la superficie de la placa inferior, se fija una tela de alambre de acero inoxidable tramado que posee una trama cuadrada simple con aberturas de 1,8 mm a 2,2 mm y con un diámetro de alambre de 0,57 mm a 0,66 mm. Las piezas del aparato se arman y se sostienen rigidamente por medio de tres pernos que pasan a través de las dos placas. Se proporciona un medio adecuado para suspender el montaje de canastilla-gradilla del dispositivo de ascenso y descenso, utilizando un punto de su eje.

El diseño del montaje de canastilla-gradilla se puede variar de alguna forma, siempre que se mantengan las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño del tamiz de la malla. El montaje de canastilla-gradilla se ajusta a las dimensiones que se encuentran en la *Figura 1*.

**Discos**—El uso de discos está permitido exclusivamente cuando está especificado o autorizado \*en la monografía. Si se especifica en la monografía individual,\* cada tubo presenta un disco cilíndrico de  $9,5 \pm 0,15$  mm de espesor y  $20,7 \pm 0,15$  mm de diámetro. El disco está hecho de un material plástico transparente adecuado, con un peso específico entre 1,18 y 1,20. Cinco orificios paralelos de  $2 \pm 0,1$  mm se extienden entre los extremos del cilindro. Uno de los orificios está centrado en el eje cilíndrico. Los otros orificios están centrados a  $6 \pm 0,2$  mm del eje en líneas imaginarias perpendiculares al eje y paralelas entre sí. Se cortan cuatro planos idénticos de forma trapezoidal en la pared del cilindro, casi perpendiculares a los extremos del cilindro. La forma trapezoidal es simétrica; sus lados paralelos coinciden con los extremos del cilindro y son paralelos a una línea imaginaria que conecta los centros de dos orificios adyacentes de 6 mm desde el eje cilíndrico. El lado paralelo del trapecioide en la parte inferior del cilindro tiene un largo de  $1,6 \pm 0,1$  mm y sus bordes inferiores se encuentran a una profundidad de 1,5 a 1,8 mm de la circunferencia del cilindro. El lado paralelo del trapecioide en la parte superior del cilindro tiene un largo de  $9,4 \pm 0,2$  mm y su centro se encuentra a una profundidad de  $2,6 \pm 0,1$  mm de la circunferencia del cilindro. Todas las superficies del disco son lisas. Si se especifica el uso de discos \*en la monografía individual,\* agregar un disco a cada tubo y hacer funcionar el aparato según se indica en el *Procedimiento*. Los discos se ajustan a las dimensiones que se encuentran en la *Figura 1*.

<sup>1</sup>El uso de detección automática empleando discos modificados está permitido cuando se especifica o se autoriza el uso de discos. Tales discos deben cumplir con los requisitos de densidad y dimensión que se proporcionan en este capítulo.



## ANEXO N° 6. DESINTEGRACIÓN USP 35 PROCEDIMIENTO

USP 35

Pruebas Físicas / (701) Desintegración 319

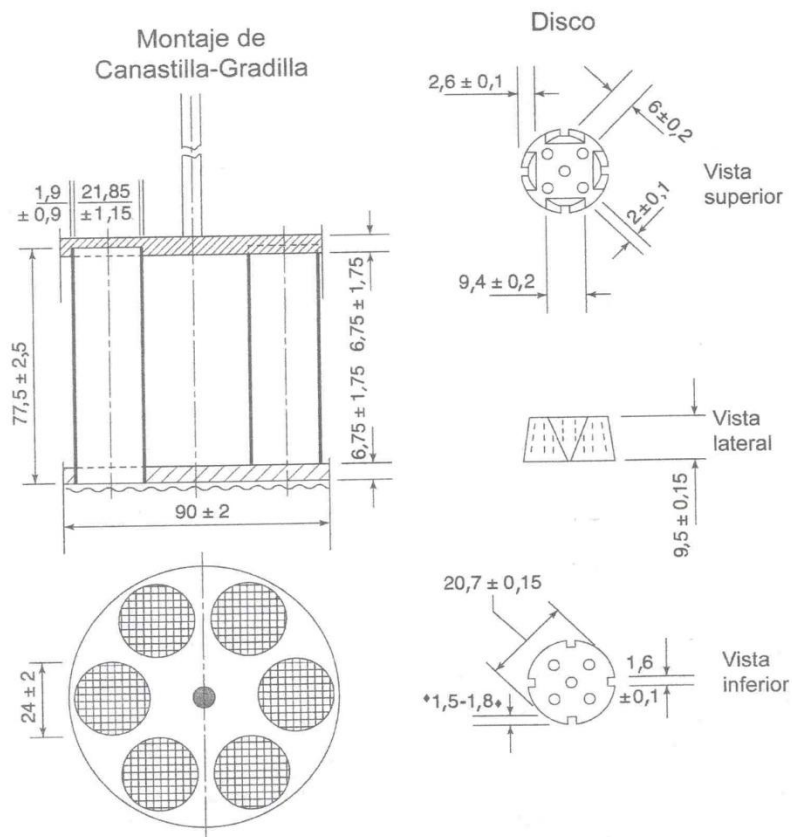


Figura 1. Aparato de desintegración. (Todas las dimensiones están expresadas en mm.)

### PROCEDIMIENTO

**\*Tabletas Sin Cubierta**—Colocar 1 unidad de dosificación en cada uno de los seis tubos de la canastilla y, si se indica, agregar un disco. Hacer funcionar el aparato, usando agua o el medio especificado como el líquido de inmersión; mantener a  $37 \pm 2^\circ$ . Al final del tiempo especificado en la monografía, levantar la canastilla del líquido y observar las tabletas; todas las tabletas se han desintegrado completamente. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas.

**\*Tabletas Con Cubierta Simple**—Aplicar la prueba de *Tabletas Sin Cubierta*, haciendo funcionar el aparato durante el tiempo especificado en la monografía individual.

**Tabletas de Liberación Retardada (Recubrimiento Entérico)**—Colocar 1 tableta en cada uno de los seis tubos de la canastilla y, si la tableta tiene una cubierta externa de azúcar soluble, sumergir la canastilla en agua a temperatura ambiente durante 5 minutos. Poner el aparato en funcionamiento utilizando fluido gástrico simulado SR a  $37 \pm 2^\circ$  como el líquido de inmersión. Al cabo de 1 hora de inmersión en el fluido gástrico simulado SR, levantar la canastilla y

observar las tabletas: las tabletas no muestran signos de desintegración, resquebrajamiento o ablandamiento. Poner el aparato en funcionamiento utilizando fluido intestinal simulado SR a  $37 \pm 2^\circ$  como líquido de inmersión, durante el tiempo especificado en la monografía. Sacar la canastilla del líquido y observar las tabletas: todas las tabletas se desintegran completamente. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 del total de 18 tabletas analizadas se desintegran completamente.

**Tabletas Bucles**—Aplicar la prueba para *Tabletas Sin Cubierta*. Después de 4 horas, sacar la canastilla del líquido y observar las tabletas: todas las tabletas se han desintegrado. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 del total de 18 tabletas analizadas se desintegran completamente.

**Tabletas Sublinguales**—Aplicar la prueba para *Tabletas Sin Cubierta*. Al final del tiempo especificado en la monografía individual: todas las tabletas se han desintegrado. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 del total de 18 tabletas analizadas se desintegran completamente.

**Cápsulas de Gelatina Dura**—Aplicar la prueba para *Tabletas Sin Cubierta*. Fijar a la superficie de la placa superior

del montaje de canastilla-gradilla, una tela de alambre que se pueda desprender, que tenga una trama cuadrada simple con aberturas de 1,8 mm a 2,2 mm y con un diámetro de alambre de 0,60 mm a 0,655 mm, según se describe en *Montaje de Canastilla-Gradilla*. Observar las cápsulas dentro del tiempo especificado en la monografía individual: todas las cápsulas se han desintegrado excepto los fragmentos de las cubiertas. Si 1 ó 2 cápsulas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 cápsulas adicionales: no menos de 16 del total de 18 cápsulas analizadas se desintegran completamente.

**Cápsulas de Gelatina Blanda**—Proceder según se indica en *Cápsulas de Gelatina Dura*.+

## <711> DISOLUCIÓN

Este capítulo general está armonizado con los textos correspondientes de la *Farmacopea Europea* y/o la *Farmacopea Japonesa*. Estas farmacopeas se han comprometido a no realizar ningún cambio unilateral a este capítulo armonizado.

Las partes del texto de este capítulo general que son texto USP nacional y, por lo tanto, no forman parte del texto armonizado, están indicadas con símbolos (\*+) para especificar este hecho.

Esta prueba se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución \*si estuvieran indicados en la monografía individual\*, de las formas farmacéuticas administradas oralmente. Para los fines de este capítulo general, una unidad de dosificación está definida como 1 tableta, 1 cápsula o la cantidad que se especifique. \*De los tipos de aparatos que se describen en este capítulo, utilizar el que se especifica en la monografía individual. Cuando la etiqueta indica que el artículo tiene recubrimiento entérico, y cuando la monografía individual incluye una prueba de disolución o desintegración sin establecer específicamente que se aplica a artículos de liberación retardada, emplear el procedimiento y la interpretación indicados para *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada* a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. Si se trata de cápsulas de gelatina dura o blanda o de tabletas recubiertas con gelatina a que no cumplen con las especificaciones de *Disolución*, repetir la prueba del siguiente modo. Cuando se especifica utilizar agua o un medio con un pH inferior a 6,8 como el Medio de la monografía individual, se puede emplear el mismo Medio especificado agregando pepsina purificada, de forma que la actividad resultante sea igual o menor a 750 000 Unidades por 1000 mL. Para medios con un pH igual o mayor a 6,8, se puede agregar pancreatina de forma que la actividad de proteasa sea de no más de 1750 Unidades USP por 1000 mL.

**Estándares de Referencia USP (11)**—*ER Tablet de Liberación Prolongada de Maleato de Clorfeniramina USP*. *ER Tablet de Prednisona USP*.+

## APARATO

### Aparato 1 (Aparato con Canastilla)

El aparato consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente<sup>1</sup>; un motor; un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a  $37 \pm 0,5^\circ$  y garantizan que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico \*con las siguientes dimensiones y capacidades\*: para 1 L de capacidad \*nominal\*, la altura es de 160 mm a 210 mm y el diámetro interno es de 98 mm a 106 mm; \*para 2 L de capacidad nominal, la altura es de 280 mm a 300 mm y el diámetro interno es de 98 mm a 106 mm; y para 4 L de capacidad nominal, la altura es de 280 mm a 300 mm y el diámetro interno es de 145 mm a 155 mm\*. Las paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior. Se puede utilizar una tapa para minimizar la evaporación.<sup>2</sup> Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada \*en la monografía individual\*, con una aproximación de  $\pm 4\%$ .

Los componentes del eje y de la canastilla del elemento de agitación son de acero inoxidable tipo 316 o de otro material inerte, según las especificaciones de la *Figura 1*. Se puede emplear una canastilla con un baño de oro de aproximadamente 0,0001 pulgadas (2,5  $\mu\text{m}$ ) de espesor. La unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a  $25 \pm 2$  mm durante la prueba.

### Aparato 2 (Aparato con Paleta)

Emplear el *Aparato 1* usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un asa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. La línea central vertical del asa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del asa está nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La paleta cumple con las especificaciones que se indican en la *Figura 2*. La distancia entre el fondo interno del vaso y el borde inferior del asa se mantiene a  $25 \pm 2$  mm durante la prueba. El asa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad. En algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes adecuado, siempre y cuando las

<sup>1</sup> Los materiales deben ser tales que no produzcan sorción, ni reacciones ni interferencias con la muestra en análisis.

<sup>2</sup> Si se usa una tapa, verificar que cuenta con orificios para insertar fácilmente un termómetro y para retirar las muestras.

## ANEXO N° 8. DISOLUCIÓN USP 35 PARTES DEL DISOLUTOR

USP 35

Pruebas Físicas / <711> Disolución 321

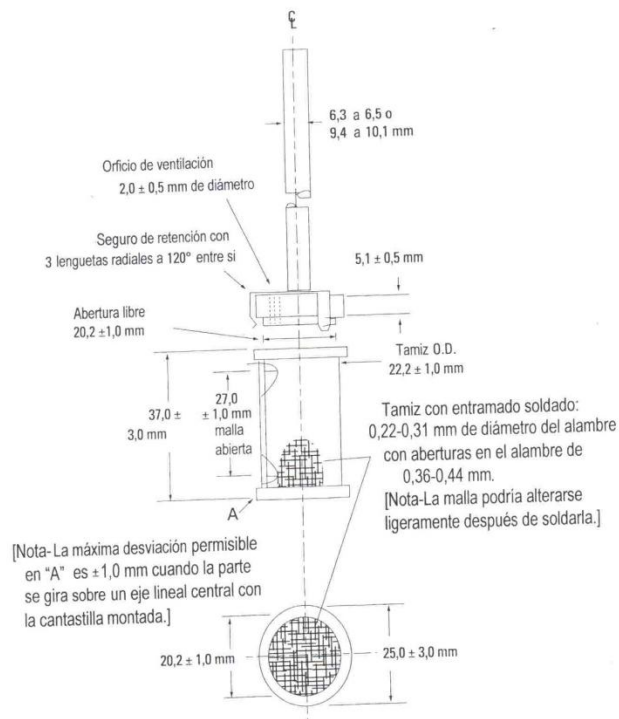


Figura 1. Elemento de Agitación de Canastilla

partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba. El eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les

puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo, como por ejemplo un par de vueltas de alambre, para evitar que floten. La Figura 2a ilustra un dispositivo de sumersión alternativo. También se puede emplear otros dispositivos de sumersión validados.



## ANEXO N° 9. DISOLUCIÓN PARTES Y APARATOS DEL DISOLUTOR USP 35

322 (711) Disolución / Pruebas Físicas

USP 35

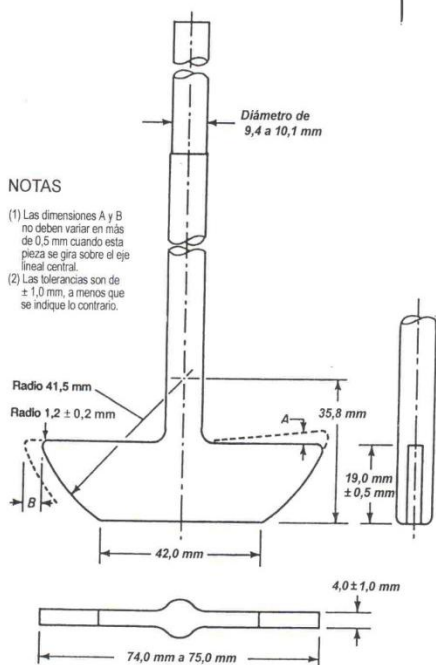


Figura 2. Elemento de Agitación de Paleta

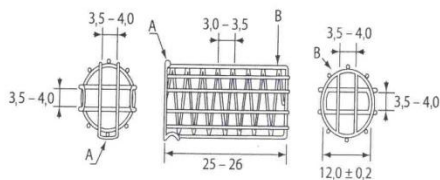


Figura 2a. Dispositivo de sumersión alternativo. Todas las dimensiones están expresadas en mm.

### Aparato 3 (Cilindro Oscilante)

NO ACEPTADO POR LA FARMACOPA JAPONESA

El equipo se compone de un grupo de vasos cilíndricos de vidrio de fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio, accesorios de un material inerte (de acero inoxidable tipo 316 o de otro material adecuado) y mallas de un material adecuado no absorbente ni reactivo, que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; un motor y una transmisión que hacen oscilar los cilindros en sentido vertical dentro de los vasos y, de ser necesario, traslada los cilindros oscilantes en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos. Los vasos están parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado de un tamaño conveniente que permita mantener la temperatura a  $37 \pm 0,5^\circ$  durante la prueba. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual el equipo

está colocado, produce una cantidad importante de movimiento, agitación o vibración, que exceda la oscilación vertical suave del cilindro oscilante. Se usa un dispositivo que permite elegir la velocidad de oscilación y mantenerla a la velocidad de inmersión \*especificada en la monografía individual, dentro de  $\pm 5\%$ . Es preferible emplear un aparato que permita observar las muestras y los cilindros oscilantes. Los vasos cuentan con una tapa de evaporación que permanece colocada durante la prueba. Los componentes se ajustan a las dimensiones que se indican en la Figura 3, a menos que se especifique algo diferente \*en la monografía individual.

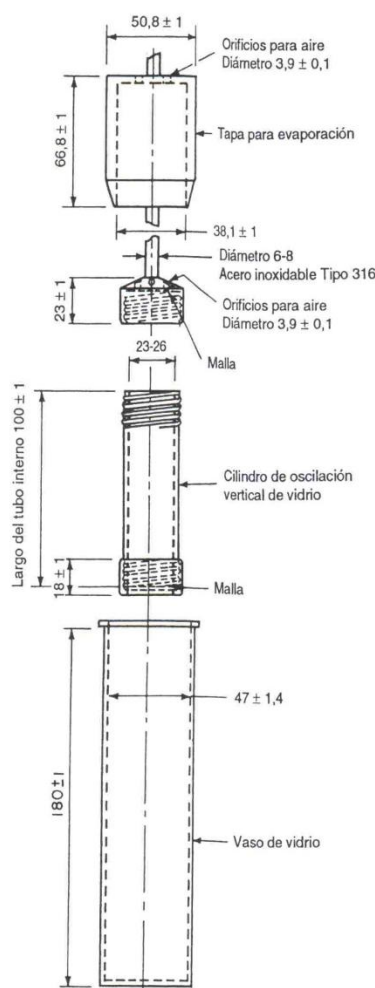


Figura 3. Aparato 3 (cilindro oscilante)

### Aparato 4 (Celda de Flujo)

El equipo se compone de un depósito y una bomba para el Medio de Disolución, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene el Medio de Disolución a  $37 \pm 0,5^\circ$ . Usar la



# ANEXO N° 10. DISOLUCIÓN PARTES Y APARATOS PARTE II DEL DISOLUTOR

## USP 35

USP 35

Pruebas Físicas / (711) Disolución 323

La celda del tamaño especificado \*en la monografía individual\*.

La bomba desplaza el Medio de Disolución a través de la celda de flujo en dirección ascendente. La bomba tiene un intervalo de operación de 240 mL a 960 mL por hora y las velocidades de flujo estándares son de 4 mL, 8 mL y 16 mL por minuto. La bomba debe suministrar un flujo constante (±5% de la velocidad de flujo nominal); el perfil del flujo es sinusoidal con una pulsación de  $120 \pm 10$  pulsos por minuto. Se puede usar también una bomba no pulsátil. Los procedimientos de la prueba de disolución en los que se usa una celda de flujo deben estar caracterizados con respecto a la velocidad y a las pulsaciones.

La celda de flujo (ver las Figuras 4 y 5), de un material transparente e inerte, está montada verticalmente con un sistema de filtro (especificado en la monografía individual) que impide que se escapen partículas no disueltas de la parte superior de la celda; el diámetro estándar de la celda se ubica entre 12 mm y 22,6 mm; la base cónica de la celda está generalmente llena de pequeñas perlas de vidrio de aproximadamente 1 mm de diámetro y una de esas perlas de aproximadamente 5 mm, está ubicada en el ápice

para proteger el tubo de entrada del fluido; se dispone de un portatabletas (ver las Figuras 4 y 5) para colocar formas farmacéuticas especiales, por ejemplo, tabletas estratificadas. La celda se sumerge en un baño de agua y se mantiene la temperatura a  $37 \pm 0,5^\circ$ .

El aparato emplea un mecanismo de abrazadera y dos juntas de goma para fijar la celda. La bomba está separada de la unidad de disolución a fin de proteger a esta última de las vibraciones que pueda originar la bomba. La bomba no debe estar colocada en un nivel superior al de los recipientes de depósito. Las conexiones entre tubos son lo más cortas posible. Emplear tuberías de material inerte adecuado, como por ejemplo teflón de aproximadamente 1,6 mm de diámetro interno y conexiones con rebordes químicamente inertes.

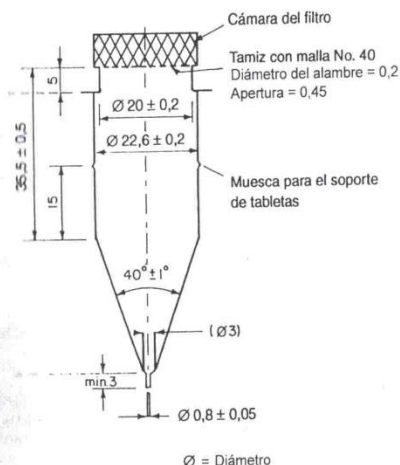


Figura 4. Celda grande para tabletas y cápsulas (arriba) y portatabletas para la celda grande (abajo) del Aparato 4. (Todas las dimensiones están expresadas en mm a menos que se indique algo diferente.)

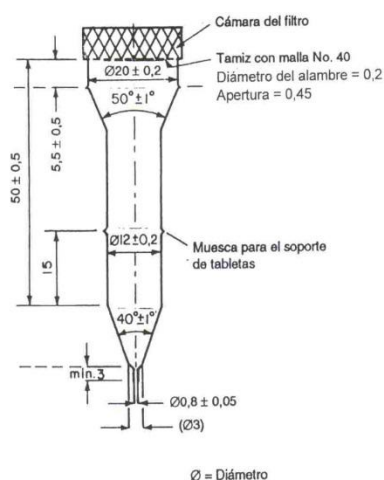


Figura 5. Celda pequeña para tabletas y cápsulas (arriba) y portatabletas para celda pequeña (abajo) del Aparato 5. (Todas las dimensiones están expresadas en mm a menos que se indique algo diferente.)

## APTITUD DEL APARATO

La determinación de la aptitud del aparato que se utilizará en la prueba de disolución debe incluir el cumplimiento de las dimensiones y tolerancias indicadas anteriormente. Además, los parámetros de prueba cruciales que es necesario controlar periódicamente mientras se usa el aparato, incluyen el volumen y la temperatura del *Medio de Disolución*, la velocidad de rotación (*Aparato 1* y *Aparato 2*), velocidad de inmersión (*Aparato 3*) y velocidad de flujo del medio (*Aparato 4*).

Controlar periódicamente que el desempeño del equipo de disolución sea aceptable. \*Comprobar la aptitud de un aparato individual mediante la *Prueba de Verificación del Desempeño*.

**Prueba de Verificación del Desempeño, Aparatos 1 y 2**—Analizar el ER Tabletas de Prednisona USP, de acuerdo con las condiciones operativas especificadas. El aparato es apto si los resultados obtenidos están dentro del intervalo aceptable que se indica en la hoja de datos técnicos específica para el lote usado y el aparato analizado.

**Prueba de Verificación del Desempeño, Aparato 3**—Analizar el ER Tabletas de Liberación Prolongada de Maleato de Clorfeniramina USP, de acuerdo con las condiciones operativas especificadas. El aparato es adecuado si los resultados obtenidos están dentro del intervalo aceptable que se indica en la hoja de datos técnicos específica para el lote usado.

**Prueba de Verificación del Desempeño, Aparato 4**—[Se incluirá más adelante.]

## PROCEDIMIENTO

## Aparato 1 y Aparato 2

## FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar el volumen indicado de *Medio de Disolución* ( $\pm 1\%$ ) en el vaso del aparato indicado \*en la monografía individual\*, ensamblar el aparato, equilibrar el *Medio de Disolución* a  $37 \pm 0,5^\circ$  y quitar el termómetro. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada \*en la monografía individual\*. Dentro del intervalo de tiempo especificado, o a cada tiempo especificado, retirar una muestra de una zona equidistante entre la superficie del *Medio de Disolución* y la parte superior de la canastilla o aspa rotatoria que no esté a menos de 1 cm de la pared del vaso. [NOTA—Si se indica tomar más de una muestra, reemplazar las alícuotas tomadas para el análisis por volúmenes iguales de *Medio de Disolución* nuevo a  $37^\circ$  o, si se demuestra que no es necesario reemplazar el medio, corregir el cálculo por el cambio de volumen. Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y verificar la temperatura de la mezcla en análisis con una frecuencia adecuada.] Realizar el análisis \*según se indica en la monografía individual\*, empleando un método de valoración adecuado.<sup>3</sup> Repetir la prueba con otras unidades de la forma farmacéutica.

Si se emplean equipos automáticos para muestreo o si se introducen otras modificaciones en el aparato, es necesario verificar que los resultados obtenidos con el aparato modificado son equivalentes a los obtenidos con el aparato estándar descrito en este capítulo general.

<sup>3</sup> Filtrar las muestras de prueba inmediatamente después de tomarlas, salvo que se demuestre que la filtración no es necesaria. Usar un filtro inerte que no adsorba el ingrediente activo y que no contenga sustancias extraíbles que pudieran interferir en el análisis.

**Medio de Disolución**—Emplear un medio de disolución adecuado. Emplear el disolvente especificado \*en la monografía individual\*. El volumen especificado se refiere a mediciones realizadas entre  $20^\circ$  y  $25^\circ$ . Si el *Medio de Disolución* es una solución amortiguada, ajustar el pH al valor indicado con una aproximación de 0,05 unidades respecto del pH indicado \*en la monografía individual\*. [NOTA—Los gases disueltos pueden causar la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la prueba. Si los gases disueltos interfieren con los resultados de la disolución, eliminarlos antes de iniciar las pruebas.]

**Tiempo**—Cuando se especifica un solo tiempo, la prueba se puede concluir en un período más corto, siempre y cuando se cumpla el requisito de cantidad mínima disuelta. Tomar las muestras sólo en los tiempos indicados con una tolerancia de  $\pm 2\%$ .

**\*Procedimiento para una Muestra Combinada para Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata**—Usar este procedimiento cuando se especifica un *Procedimiento para una Muestra Combinada* en la monografía individual. Proceder según se indica en *Procedimiento para Aparato 1 y Aparato 2* en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata*. Combinar volúmenes iguales de soluciones filtradas de las seis o doce muestras individuales tomadas y emplear la muestra combinada como la muestra de prueba. Determinar la cantidad promedio del ingrediente activo disuelto en la muestra combinada.

## FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder según se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata*.

**Medio de Disolución**—Proceder según se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata*.

**Tiempo**—Los tiempos de prueba, que generalmente son tres, se expresan en horas.

## FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA NO ACEPTADO POR LA FARMACOEPA JAPONESA

Emplear el *Método A* o el *Método B* y el aparato especificado \*en la monografía individual\*. Todos los tiempos de prueba especificados deben cumplirse con una tolerancia de  $\pm 2\%$ , a menos que se especifique algo diferente.

**Método A—**

*Procedimiento* \*(a menos que se indique algo diferente en la monografía individual)\*.

**ETAPA ÁCIDA**—Colocar 750 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en el vaso y ensamblar el aparato. Dejar que el medio se equilibre a una temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ$ . Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, cubrir el vaso y poner en funcionamiento el aparato a la velocidad especificada \*en la monografía\*.

Después de funcionar 2 horas con ácido clorhídrico 0,1 N, retirar una alícuota del líquido y proceder de inmediato según se indica para la *Etapa Amortiguada*.

Realizar un análisis de la alícuota empleando un método de valoración adecuado. \*El procedimiento se especifica en la monografía individual\*.

**ETAPA AMORTIGUADA**—[NOTA—Completar el agregado de la solución amortiguadora y ajuste de pH dentro de los 5 minutos.]

Con el aparato en funcionamiento a la velocidad indicada \*en la monografía\*, agregar 250 mL de fosfato tribásico de sodio 0,20 M previamente equilibrado a  $37 \pm 0,5^\circ$  al líquido del vaso. Ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico

<sup>4</sup> Un método para eliminar los gases es el siguiente: Calentar el medio, mezclando suavemente, hasta aproximadamente  $41^\circ$ ; inmediatamente filtrar al vacío utilizando un filtro con un tamaño de poro de  $0,45 \mu\text{m}$  o menor, mezclando vigorosamente y continuar mezclando al vacío durante aproximadamente 5 minutos. También se puede emplear otra técnica de desgasificación validada para eliminar los gases disueltos.



## ANEXO N° 12. DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS GENÉRICOS Y EL COMERCIAL

ISP 35

Pruebas Físicas / (711) Disolución 325

N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de  $6,8 \pm 0,05$ . Dejar el aparato funcionando durante 45 minutos o durante el tiempo especificado \*en la monografía individual\*. Al finalizar ese período, retirar una alícuota del líquido y efectuar el análisis empleando un método de valoración adecuado. \*El procedimiento se especifica en la monografía individual. La prueba puede concluir en un período más corto que el especificado para la Etapa Amortiguada si el requisito de cantidad mínima disuelta se cumple antes de lo previsto\*.

### Método B—

Procedimiento \*(a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual)\*.—

ETAPA ÁCIDA—Colocar 1000 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en el vaso y ensamblar el aparato. Dejar que el medio se equilibre a una temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ$ . Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, cubrir el vaso y poner en funcionamiento el aparato a la velocidad especificada \*en la monografía\*. Después de funcionar 2 horas con ácido clorhídrico 0,1 N, retirar una alícuota del líquido y proceder de inmediato según se indica para la Etapa Amortiguada.

Realizar un análisis de la alícuota empleando un método de valoración adecuado. \*El procedimiento se especifica en la monografía individual\*.

ETAPA AMORTIGUADA—[NOTA—Para esta etapa del procedimiento, emplear una solución amortiguadora previamente equilibrada a una temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ$ .] Escorrir el ácido del vaso y agregarle 1000 mL de una solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8, preparada mediante la mezcla de ácido clorhídrico 0,1 N y fosfato tribásico de sodio 0,20 M (3:1) y ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o con hidróxido de sodio 2 N a un pH de  $6,8 \pm 0,05$ . [NOTA—Este paso también puede llevarse a cabo retirando del aparato el vaso que contiene el ácido, reemplazándolo por otro vaso que contenga la solución amortiguadora y transfiriendo la unidad de dosificación al vaso que contiene la solución amortiguadora.]

Dejar funcionar el aparato durante 45 minutos o durante el tiempo especificado \*en la monografía individual\*. Al cabo de ese período, retirar una alícuota del líquido y analizarla empleando un método de valoración adecuado. \*El procedimiento se especifica en la monografía individual. La prueba puede concluir en un período más corto que el especificado para la Etapa Amortiguada si el requisito de cantidad mínima disuelta se cumple antes de lo previsto\*.

### Aparato 3 (Cilindro Oscilante)

NO ACEPTADO POR LA FARMACOPEA JAPONESA FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar el volumen indicado del Medio de Disolución en cada vaso del aparato, ensamblar el aparato, equilibrar el Medio de Disolución a  $37 \pm 0,5^\circ$  y retirar el termómetro. Colocar 1 unidad de la forma farmacéutica en cada uno de los tres cilindros oscilantes, tomando la precaución de eliminar las burbujas de aire de la superficie de cada unidad de dosificación y poner en funcionamiento el aparato inmediatamente según se especifica \*en la monografía individual\*. Durante el recorrido ascendente y descendente, los cilindros oscilantes recorren una distancia total de 9,9 cm a 10,1 cm. Dentro del intervalo de tiempo especificado, o en cada tiempo especificado, elevar los cilindros oscilantes y retirar una porción de la solución en análisis de una zona equidistante entre la superficie del Medio de Disolución y el fondo de cada vaso. Efectuar el análisis según se indica \*en la monografía individual\*. Si fuera necesario, repetir la prueba con otras unidades de forma farmacéutica.

Medio de Disolución—Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 1 y Aparato 2.

Tiempo—Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 1 y Aparato 2.

### FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 3.

Medio de Disolución—Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada en Aparato 1 y Aparato 2.

Tiempo—Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada en Aparato 1 y Aparato 2.

### FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B en Aparato 1 y Aparato 2 usando una fila de vasos para los medios de la etapa ácida y la siguiente fila de vasos para los medios de la etapa amortiguada y usando los volúmenes de medio especificados (generalmente de 300 mL).

Tiempo—Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 1 y Aparato 2.

### Aparato 4 (Celda de Flujo)

#### FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar las perlas de vidrio en la celda especificada \*en la monografía\*. Colocar 1 unidad de dosificación sobre las perlas o, si así se especifica \*en la monografía\*, sobre un soporte de alambre. Ensamblar la tapa del filtro y unir las partes mediante una abrazadera adecuada. Introducir con la bomba el Medio de Disolución entibado a  $37 \pm 0,5^\circ$  a través del extremo inferior de la celda a fin de obtener la velocidad de flujo especificada \*en la monografía individual\*, y medida con una exactitud del 5%. Recoger el eluato en fracciones en cada tiempo indicado. Efectuar el análisis según se indica \*en la monografía individual\*. Repetir la prueba con otras unidades de forma farmacéutica.

Medio de Disolución—Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 1 y Aparato 2.

Tiempo—Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 1 y Aparato 2.

#### FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 4.

Medio de Disolución—Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 4.

Tiempo—Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 4.

#### FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada en Aparato 1 y Aparato 2 empleando los medios indicados.

Tiempo—Proceder según se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada en Aparato 1 y Aparato 2.

# ANEXO N° 13. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA DISOLUCIÓN

USP 35

26 {711} Disolución / Pruebas Físicas

## INTERPRETACIÓN

### Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata

A menos que se especifique algo diferente \*en la monografía individual, se cumplen los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajustan a la *Tabla de Aceptación 1*. Continuar con las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a  $S_1$  o a  $S_2$ . La cantidad,  $Q$ , es la cantidad de ingrediente activo disuelto \*especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido declarado de la unidad de dosificación; los valores de 5%, 15% y 25% en la *Tabla de Aceptación 1* son los porcentajes del contenido declarado de forma que estos valores y  $Q$  están expresados en unidades equivalentes.

Tabla de Aceptación 1

| Etapas | N° de Unidades Analizadas | Criterios de Aceptación  |
|--------|---------------------------|--|
| $S_1$  | 6                         | Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$ .  |
| $S_2$  | 6                         | El promedio de 12 unidades ( $S_1 + S_2$ ) es igual o mayor que $Q$ , y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$ .   |
| $S_3$  | 12                        | El promedio de 24 unidades ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) es igual o mayor que $Q$ , no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$ , y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$ . |

\*Muestra Combinada para Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata—A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, se cumple con los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de la muestra combinada se ajustan a la *Tabla de Aceptación para una Muestra Combinada* adjunta. Continuar con las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a  $S_1$  o a  $S_2$ . La cantidad,  $Q$ , es la cantidad de ingrediente activo disuelto especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido declarado.

Tabla de Aceptación para una Muestra Combinada

| Etapas | N° de Unidades Analizadas | Criterios de Aceptación  |
|--------|---------------------------|--|
| $S_1$  | 6                         | La cantidad disuelta promedio no es menor que $Q + 10\%$ .                     |
| $S_2$  | 6                         | La cantidad disuelta promedio ( $S_1 + S_2$ ) es igual o mayor que $Q + 5\%$ . |
| $S_3$  | 12                        | La cantidad disuelta promedio ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) es igual o mayor que $Q$ . |

### Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada

A menos que se especifique algo diferente \*en la monografía individual, se cumplen los requisitos si las cantidades

de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajustan a la *Tabla de Aceptación 2*. Continuar con los tres niveles de prueba a menos que los resultados se ajusten a  $L_1$  o a  $L_2$ . Los límites de la cantidad de ingrediente activo disuelto se expresan como porcentaje del contenido declarado. Los límites comprenden cada uno de  $Q$ , que representa la cantidad disuelta en cada intervalo fraccional de dosificación especificado. Si se especifica más de un intervalo \*en la monografía individual, los criterios de aceptación se aplican por separado a cada intervalo.

Tabla de Aceptación 2

| Nivel | N° de Unidades Analizadas | Criterios   |
|-------|---------------------------|---|
| $L_1$ | 6                         | Ningún valor individual se encuentra fuera de los intervalos especificados y, en el momento final de la prueba, ningún valor individual es menor que la cantidad especificada.  |
| $L_2$ | 6                         | El valor promedio de las 12 unidades ( $L_1 + L_2$ ) se encuentra dentro de cada intervalo especificado y no es menor que la cantidad especificada en el momento final de la prueba; ningún valor representa más del 10%, del contenido declarado, fuera de los intervalos especificados; y ningún valor representa más del 10%, del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba.  |
| $L_3$ | 12                        | El valor promedio de las 24 unidades ( $L_1 + L_2 + L_3$ ) se encuentra dentro de los intervalos especificados y no es menor que la cantidad especificada en el momento final de la prueba; no más de 2 de las 24 unidades presentan más del 10%, del contenido declarado, fuera de los intervalos especificados; no más de 2 de las 24 unidades presentan más del 10%, del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba; y ninguna de las unidades presenta más del 20% del contenido declarado fuera de cada uno de los intervalos especificados ni presenta más del 20% del contenido declarado por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba. |

### Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada

NO ACEPTADO POR LA FARMACOPEA JAPONESA

Etapas Ácidas—A menos que se especifique algo diferente \*en la monografía individual, se cumplen los requisitos de esta parte de la prueba si las cantidades, basadas en el porcentaje de contenido declarado, de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades analizadas, se ajustan a la *Tabla de Aceptación 3*. Continuar con todos los niveles de prueba a menos que los resultados de las etapas amortiguada y ácida se ajusten en un nivel previo.



# ANEXO N° 14. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA DISOLUCIÓN USP 35

USP 35

Pruebas Físicas / (721) Intervalo de Destilación 327

Tabla de Aceptación 3

| Nivel          | N° de Unidades Analizadas | Criterios   |
|----------------|---------------------------|---|
| A <sub>1</sub> | 6                         | Ningún valor individual de la cantidad disuelta excede el 10%.  |
| A <sub>2</sub> | 6                         | El promedio de la cantidad disuelta de las 12 unidades (A <sub>1</sub> + A <sub>2</sub> ) no es más del 10% y ninguna unidad individual se disuelve más del 25%.                  |
| A <sub>3</sub> | 12                        | El promedio de la cantidad disuelta de las 24 unidades (A <sub>1</sub> + A <sub>2</sub> + A <sub>3</sub> ) no es más del 10% y ninguna unidad individual se disuelve más del 25%. |

**Etapas Amortiguada**—A menos que se especifique algo diferente \*en la monografía individual\*, se cumplen los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disueltas a partir de las unidades analizadas se ajustan a la *Tabla de Aceptación 4*. Continuar con los tres niveles de prueba a menos que los resultados de las dos etapas se ajusten antes de lo previsto. El valor de Q en la *Tabla de Aceptación 4* es el 75% disuelto a menos que se especifique algo diferente \*en la monografía individual\*. La cantidad, Q, \*especificada en la monografía individual\*, representa la cantidad total de ingrediente activo disuelto en las *Etapas Ácida y Amortiguada*, expresada como un porcentaje del contenido declarado. Los valores de 5%, 15% y 25% que aparecen en la *Tabla de Aceptación 4* son los porcentajes del contenido declarado de forma que estos valores y Q estén expresados en los mismos términos.

Tabla de Aceptación 4

| Nivel          | N° de Unidades Analizadas | Criterios   |
|----------------|---------------------------|---|
| B <sub>1</sub> | 6                         | Cada unidad no es menor que Q + 5%.   |
| B <sub>2</sub> | 6                         | El promedio de 12 unidades (B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> ) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q - 15%.   |
| B <sub>3</sub> | 12                        | El promedio de 24 unidades (B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> + B <sub>3</sub> ) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que Q - 15%, y ninguna unidad es menor que Q - 25%. |

## (721) INTERVALO DE DESTILACIÓN

Para determinar el intervalo de temperaturas dentro del cual se destila un líquido oficial, o el porcentaje de material que se destila entre dos temperaturas especificadas, emplear el Método I o el Método II según se indica en la monografía individual. El límite inferior del intervalo es la temperatura indicada por el termómetro cuando la primera gota del condensado deja la punta del condensador y el límite superior es el Punto Seco, es decir, la temperatura a la cual la última gota de líquido se evapora del fondo del matraz de destilación, sin tener en cuenta el líquido que pueda quedar en las

paredes del matraz, o la temperatura observada al recogerse la proporción especificada en la monografía individual.

NOTA—Enfriar todos los líquidos que destilan por debajo de 80° a entre 10° y 15° antes de medir la muestra a destilar.

### Método I

**Aparato**—Emplear un aparato similar al especificado para el *Método II*, excepto que se debe usar un matraz de destilación que tenga una capacidad de 50 a 60 mL y que tenga un cuello de 10 a 12 cm de largo y 14 a 16 mm de diámetro interno. La perforación de la placa aislante superior, si se emplea una, debe ser tal que cuando el matraz se fija en ella, la porción del matraz que queda por debajo de la superficie superior del material aislante tenga una capacidad de 3 a 4 mL.

**Procedimiento**—Proceder según se indica en el *Método II*, pero colocar en el matraz sólo 25 mL del líquido a analizar.

### Método II

**Aparato**—Emplear un aparato que conste de las siguientes partes:

**Matraz de Destilación**—Un matraz de destilación de fondo redondo, de vidrio resistente al calor, de 200 mL de capacidad y con una longitud total de 17 a 19 cm y un cuello de 20 a 22 mm de diámetro interno. A media distancia del cuello, aproximadamente a 12 cm del fondo del matraz, tiene conectado un brazo lateral de 10 a 12 cm de largo y 5 mm de diámetro interno, que forma un ángulo de 70° a 75° con la parte inferior del cuello.

**Condensador**—Un condensador recto de vidrio de 55 a 60 cm de largo con una camisa de agua de aproximadamente 40 cm de largo, o un condensador de otro diseño con una capacidad de condensación equivalente. El extremo inferior del condensador puede ser curvo para que actúe como tubo de salida, o puede conectarse a un adaptador acodado que cumpla con el mismo propósito.

**Placas Aislantes**—Dos piezas de placas aislantes cuadradas de 5 a 7 mm de espesor y de 14 a 16 cm de lado, apropiadas para concentrar el calor en la parte inferior del matraz. Cada placa tiene un orificio en el centro y las dos placas difieren sólo en el diámetro del orificio, es decir, los diámetros son 4 cm y 10 cm, respectivamente. Cuando se utilizan, las placas se colocan una sobre la otra en un trípode u otro soporte adecuado, con la placa que tiene el orificio más grande colocada sobre la otra.

**Receptor**—Una probeta graduada de 100 mL con subdivisiones de 1 mL.

**Termómetro**—Para evitar la necesidad de corrección por vástago emergente, se recomienda un termómetro exactamente normalizado, de inmersión parcial con subdivisiones lo más pequeñas posibles (no más de 0,2°). Los termómetros adecuados están disponibles como series ASTM E-1 de 37C a 41C y de 102C a 107C (ver *Termómetros* (21)). Cuando se coloca en posición, el vástago queda ubicado en el centro del cuello y la parte superior de la cámara de contracción (o bulbo, si se emplea uno de 37C o 38C) está a la altura del borde inferior de la salida del brazo lateral.

**Fuente de Calor**—Un mechero Bunsen pequeño, o un calentador o manto eléctricos con una capacidad de ajuste comparable a la de un mechero Bunsen.

**Procedimiento**—Ensamblar el aparato y colocar en el matraz 100 mL del líquido a analizar, evitando que penetre líquido por el brazo lateral. Insertar el termómetro, proteger todo el ensamble de mechero y matraz de las corrientes de aire externas y aplicar calor, regulándolo para que transcurran entre 4 y 10 minutos hasta que la primera gota del destilado caiga del condensador. Continuar la destilación a

## ANEXO N°15. DISOLUTOR VANKEL VK650



Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

## ANEXO N°16. PROGRAMACIÓN DEL DISOLUTOR VANKEL VK650



Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

## ANEXO N°17. PESADO DE LOS COMPRIMIDOS GENÉRICOS Y COMERCIAL



Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica



## ANEXO N° 18. CARBAMAZEPINA USP DE GRADO ANALÍTICO



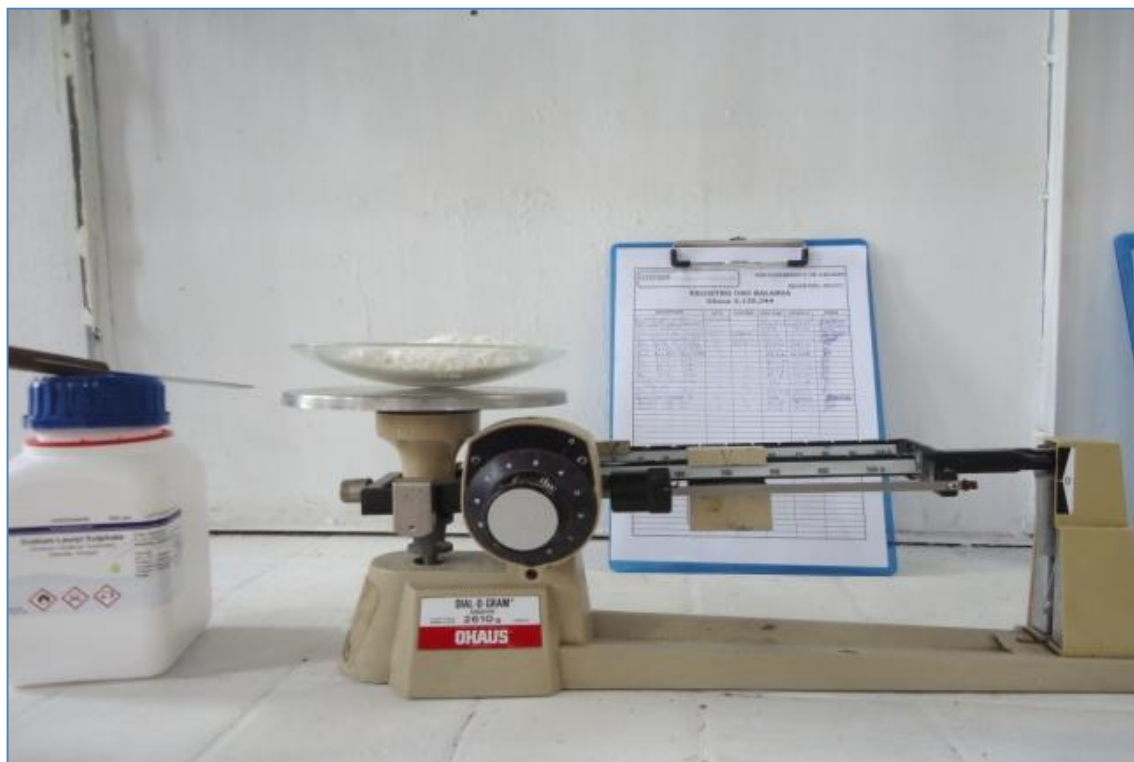
Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

## ANEXO N° 19. CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS GENÉRICOS



Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

ANEXO N° 20. PREPARACIÓN DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN LAURIL SULFATO  
DE SODIO AL 1%



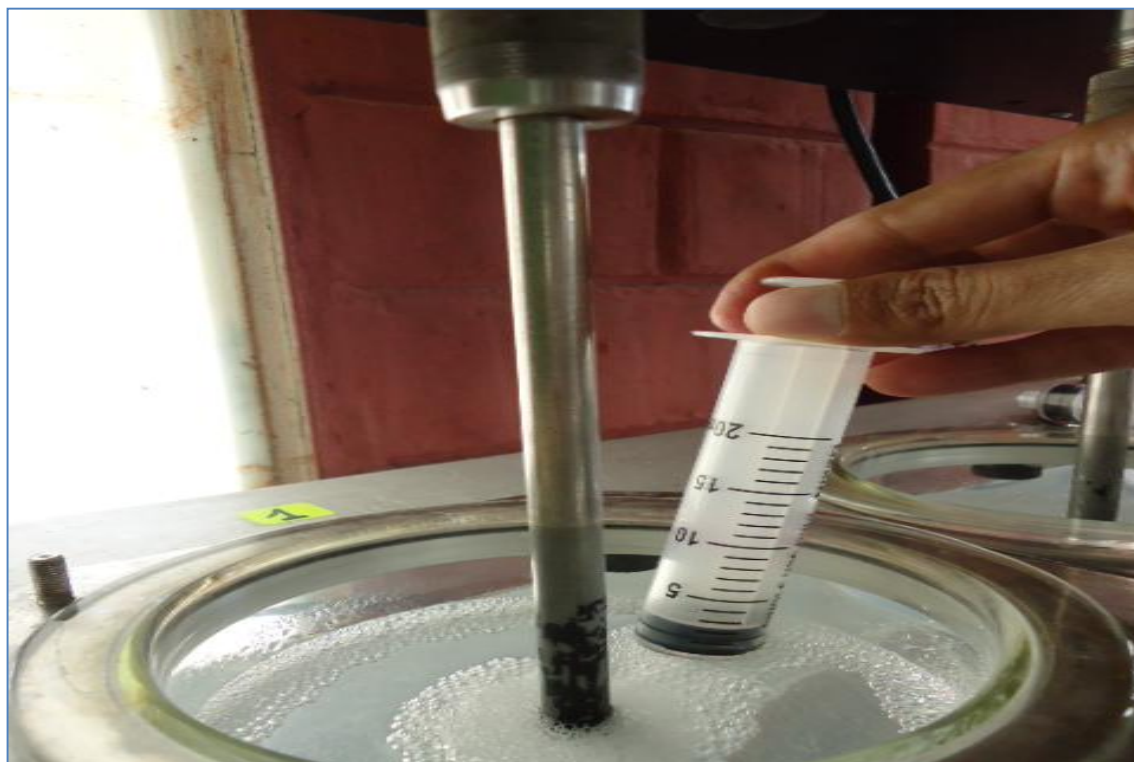
Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

## ANEXO N° 21. DISOLUCIÓN DE LA CARBAMAZEPINA COMERCIAL COMO LAS GENÉRICAS



Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

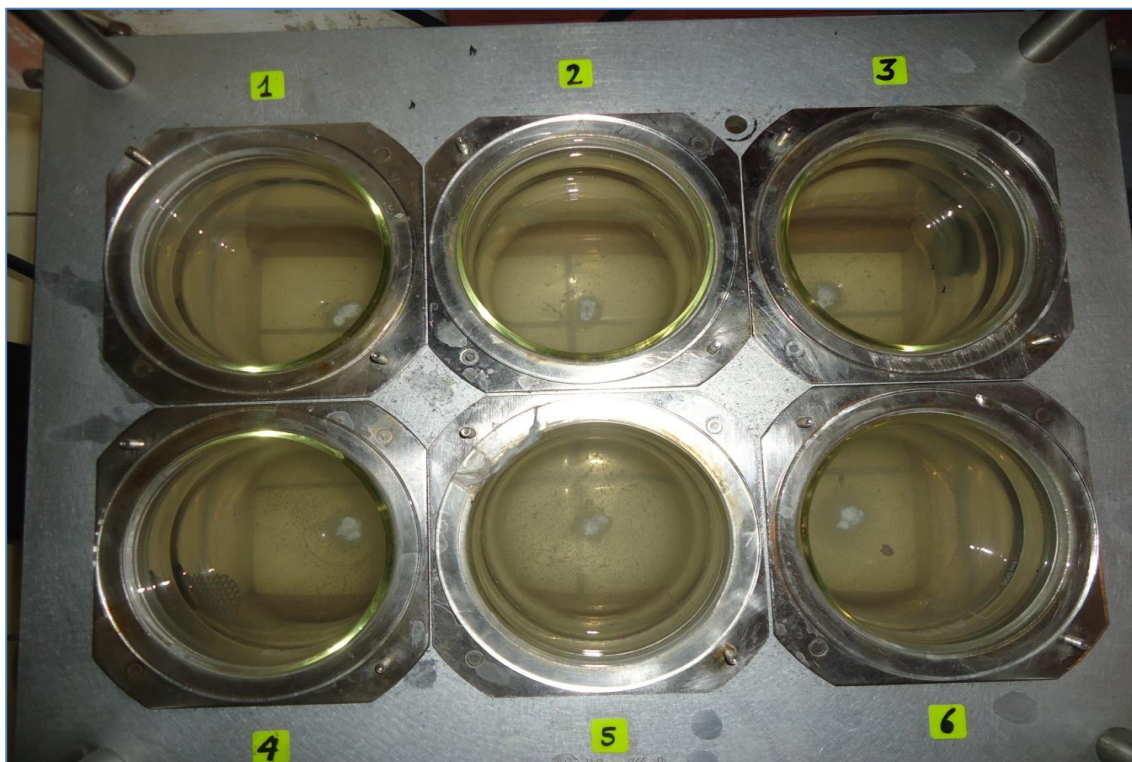
ANEXO N° 22. TOMA DE MUESTRA PARA LA DISOLUCIÓN DE LA  
CARBAMAZEPINA COMERCIAL COMO LAS GENÉRICAS



Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica



ANEXO N° 23. VISTA DE LOS 6 VASOS LUEGO DE CONCLUIDA LA  
DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS Y GENÉRICOS



Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

ANEXO N° 24. AFORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EL MEDIO DE  
DISOLUCIÓN, FILTRADO



Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

ANEXO N° 25. LECTURA A 288nm EN EL ESPECTROFOTÓMETRO UV VISIBLE  
DE LA CARBAMAZEPINA GENÉRICA Y COMERCIAL Y DEL ESTÁNDAR.



Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y Laboratorio de  
Análisis Químico Instrumental



## ANEXO N° 26. DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS GENÉRICOS Y EL COMERCIAL



Fuente: Fotos obtenidas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica